

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Analytická chemie



Bc. Lenka Kosíková

Chirální rozeznávání pomocí hmotnostní spektrometrie

Chiral recognition by mass spectrometry

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: doc. Mgr. Jana Roithová, Ph.D.

Konzultant: doc. RNDr. Pavel Coufal, Ph.D.

Praha 2012

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru
MSM0021620857.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne

Tímto bych ráda poděkovala doc. Mgr. Janě Roithové, Ph.D., za odborné vedení mé diplomové práce, za obětavou spolupráci, cenné připomínky, poskytnuté rady a za čas, který mi věnovala při konzultacích.

Děkuji i Mgr. Štěpánce Jankové, Ph.D., za obětavou a trpělivou pomoc, poskytnuté rady a za čas, který mi věnovala při organické syntéze.

OBSAH

Abstrakt	5
Abstract	6
Seznam zkratk a symbolů	7
1 ÚVOD.....	9
1.1 Analytické metody pro stanovení enantiomerů.....	12
1.2 Enantioselektivita oxidativního spojení naftolů	13
1.3 Hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací	15
1.4 Cíle diplomové práce.....	16
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	17
2.1 Přístrojové vybavení.....	17
2.2 Použitý materiál	17
2.3 Aplikace pro výzkum enantioselektivní reakce	18
3 VÝSLEDKY PRÁCE A DISKUSE.....	19
3.1 Syntéza značeného (D ₃ -methyl)-3-hydroxy-2-naftolátu	21
3.2 Syntéza značeného di(D ₃ -methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'- dikarboxylátu	22
3.3 Reakční směs v acetonitrilu bez přidaného katalyzátoru	25
3.3.1 Výpočet chirálního efektu sodných dimerů	28
3.3.2 Výpočet chirálního efektu sodných trimerů	33
3.4 Reakční směs v acetonitrilu v závislosti na přidaném katalyzátoru	36
4 ZÁVĚR	43
5 LITERATURA	45

ABSTRAKT

Název práce: Chirální rozeznávání pomocí hmotnostní spektrometrie

Autor: Bc. Lenka Kosíková

Katedra: Katedra organické a jaderné chemie

Vedoucí diplomové práce: doc. Mgr. Jana Roithová, Ph.D.

Tato práce je zaměřena na použití hmotnostní spektrometrie jako analytické metody pro chirální rozeznávání v plynné fázi. Zkoumali jsme chirální preferenci pro vazbu (*S* a *R*) izomeru [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] při tvorbě sodných dimerů a trimerů. Chirální efekt při tvorbě dimerů je $1,34 \pm 0,06$ a při tvorbě trimerů $2,38 \pm 0,22$ ve prospěch tvorby homochirálních komplexů.

Část práce je věnována přípravě izotopicky značeného esteru [(*R*)-(-)-di(D_3 -methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu]. Smícháním D_3 -(*R*) izomeru a neznačeného (*S*)-izomeru vznikl umělý racemát, přičemž můžeme rozlišit enantiomery pomocí hmotnostní spektrometrie.

Dalším bodem bylo studium tvorby komplexů (*S* a *R*) izomeru [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] s [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinem]Cu(OH)I v závislosti na jeho molárních poměrech v roztoku. Prokázala jsem, že molární koncentrace katalyzátoru hraje významnou roli při tvorbě jednotlivých komplexů, které pozorujeme pomocí hmotnostní spektrometrie a nelze tudíž studovat umělý racemát pouze při jednom daném složení roztoku.

Klíčová slova

analytická metoda; hmotnostní spektrometrie; chiralita; chirální rozeznávání; katalyzátor; měď; enantiomer; enantioselektivita oxidativního spojení; BINOL; [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalin]; elektrosprejová ionizace;

ABSTRACT

Title: Chiral recognition by mass spectrometry

Author: Bc. Lenka Kosíková

Department: Department of Organic Chemistry

Supervisor: doc. Mgr. Jana Roithová, Ph.D.

This work is focused on the use of mass spectrometry as the analytical method for chiral recognition in the gas phase. We have examined formation of complexes (*S* and *R*) isomers [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate] with sodium. Chiral effect for the formation of sodium dimers is $1,34 \pm 0,06$ and that for formation of trimers $2,38 \pm 0,22$ in favor of the formation of homochiral complexes.

Part of the work is devoted to the preparation of isotopically labeled ester [(*R*)-(-)-di(D_3 -methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate]. Mixing of equimolar amounts of D_3 -(*R*) and unlabeled (*S*) isomers leads to the artificial racemate, while we can still distinguish the enantiomers using mass spectrometry.

Another part represents the study of the complex formation between (*S* and *R*) isomers of [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthalene-3,3'-dicarboxylate] with the metal complex [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-decalin]Cu(OH)I depending on the molar ratios in the solution. I have showed that the molar concentration of the catalyst in the solution plays an important role in the complex formation and that the ESI source spectra of artificial racemates cannot be studied only for one concentration of the solution.

Key words

analytical method; mass spectrometry; chirality; chiral recognition; catalyst; copper; enantiomer; enantioselectivity of oxidative coupling; BINOL; [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-decalin]; electrospray ionization;

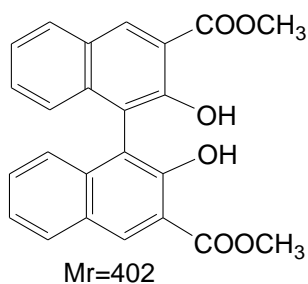
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

ESI elektrosprejová ionizace (electrospray ionization)

MS hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry)

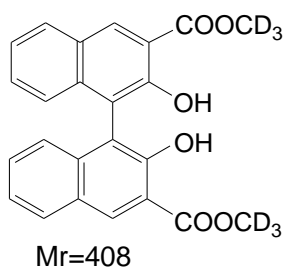
CID kolize vyvolaná srážkou (collision-induced dissociation)

(B_S) [(*S*)-(-)-dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylát]

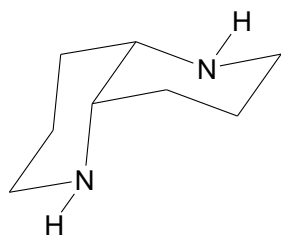


(B_R) [(*R*)-(-)-dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylát]

(B_R^{D6}) [(*R*)-(-)-di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylát]



(dec) [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalin]



HPLC vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High-Performance Liquid Chromatography)

TLC tenkovrstevná chromatografie (Thin Layer Chromatography)

R.S.D relativní směrodatná odchylka spočítana dle vztahu

$$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}, \text{ kde } x \text{ je střední hodnota výběru, } \bar{x} \text{ je průměr a } n \text{ je počet měření.}$$

(ee) enantiomerní nadbytek

c molární koncentrace (mol/dm³, M)

k_{HOMO} relativní rychlostní konstanta pro tvorbu homochirálního komplexu

k_{HETERO} relativní rychlostní konstanta pro tvorbu heterochirálního komplexu

K_{CHIRAL} celkový chirální efekt $K_{CHIRAL} = k_{HOMO} / k_{HETERO}$

1 ÚVOD

První, komu se podařilo oddělit dva enantiomery z racemické směsi, byl Louis Pasteur v roce 1848 [1]. Syntéza opticky čistých chirálních sloučenin se v poslední době stává nezbytnou a velmi důležitou součástí chemických postupů a zkoumání, především v oblasti farmacie, potravinářství i agrochemikálií [2]. Po zjištění tragických dopadů rozdílných účinků některých enantiomerů léčiv se enormně rozšířil zájem o studium farmakodynamických a farmakokinetických vlastností enantiomerů. Klasickým případem je thalidoimid ((*R*)-thalidoimid je účinné sedativum, (*S*)-thalidoimid je silný teratogen) [3].

Molekuly, které nejsou totožné se svým zrcadlovým obrazem vyskytující se ve dvou enantiomerních formách, se označují jako chirální. Chirální molekuly mají buď centrum chiralit, osu chiralit, nebo rovinu chiralit [4]. Chirální molekuly existují ve formě páru stereoisomerů nazývaných enantiomery. Enantiomery vykazují optickou aktivitu tím, že stáčí rovinu polarizovaného světla o stejný úhel, jeden však doprava (+), pravotočivý, druhý doleva (–), levotočivý. Oba tyto stereoisomery mají stejnou konstituci, geometrii i fyzikální vlastnosti v nechirálním prostředí. Pokud látka obsahuje více než jedno centrum (osu, rovinu) chiralit, tak mohou vznikat tzv. diastereomery [5, 6].

Ekvimolární směs obou enantiomerů (tj. směs v poměru 1:1) se nazývá racemická směs nebo také racemát a optickou aktivitu nevykazuje. To je dáno přítomností obou enantiomerů ve stejném množství, kdy jeden enantiomer stáčí rovinu polarizovaného světla na jednu stranu a druhý enantiomer na stranu opačnou. Tento děj se nazývá externí kompenzace [5].

Za chirální efekt můžeme považovat hodnoty větší než 1,1 nebo menší než 0,9 [8]. Jestliže je $K_{\text{CHIRAL}} < 1$ znamená to, že heterochirální komplex je stabilnější než homochirální a naopak. Jestliže je $K_{\text{CHIRAL}}=1$ chirální efekt nepozorujeme [9]. Z poměrů intenzit jednotlivých fragmentací analytu můžeme zjistit chirální rozdílnost resp. efekt $K_{\text{CHIRAL}}=k_{\text{HOMO}}/k_{\text{HETERO}}$ [8].

Většina přírodních látek je chirální a často se vyskytují pouze ve formě jednoho enantiomeru. Například všechny přirozené aminokyseliny jsou L-enantiomery. Obecně se předpokládá, že přírodní makromolekuly jsou „homochirální“. Pro sacharidy, které jsou např. složkou nukleových kyselin, jsou typické D-isomery. Studium chiralit se v poslední době věnuje nejen farmaceutický průmysl, ale velká pozornost je věnována i oblasti potravinářství. Záměna chirálních složek potravin nemá tak závažné důsledky jako třeba použití nevhodného enantiomeru léčiva, ale může se podílet na změně chuti, vůně, kvality i výživové hodnotě potravin. Enantioselektivní analýza může být využita při kontrole technologického zpracování, identifikaci příměsí, kontrole fermentačních procesů, stárí, hodnocení mikrobiální kontaminace a skladovacích podmínek, určování zeměpisného původu, při studiu a kontrole příchutí a aditiv v potravinách a nápojích. V potravinách a nápojích bylo identifikováno množství těkavých látek, jejichž značná část je známá svou chiralitou. Enantiomery aminokyselin se často liší chutí. Například většina hydrofóbních L-aminokyselin je hořkých, zatímco příslušné D-formy mají velmi sladkou chuť (např. D-asparagin) [11].

Z hlediska životního prostředí se působením člověka dostávají do přírody látky jí cizí, které jsou v mnohých případech škodlivé jak přírodě, tak i člověku. Mezi tyto sloučeniny se řadí i farmaceutika. Přítomnost léčiv v životním prostředí byla prokázána v odpadní, povrchové i pitné vodě, stejně tak i v půdě a sedimentech. Mnohá z léčiv, která jsou dnes člověkem užívána, jsou chirální. Většina analýz a studií dopadu farmaceutik na životní prostředí se tímto faktem nezabývá, ale v poslední době se s modernějšími a přesnějšími analytickými metodami schopnými stereoselektivní analýzy objevuje více literatury zabývající se chiralitou polutantů v životním prostředí [7, 12]. Z hlediska chování chirálního léčiva v životním prostředí je důležitý poznatek, že se stereoselektivita metabolismu liší v závislosti na druhu organismu. Při sledování vylučování propranololu u psů bylo zjištěno, že stereoselektivita je opačná než u člověka (pes $S > R$; člověk $R > S$) aj. [13]. Chování enantiomerů chirálních léčiv je mnohem lépe popsáno z důvodu farmakokinetických a farmakodynamických testů, které jsou prováděny, před tím než je léčivo distribuováno. O jejich chování v životním prostředí se ale stále ví jen málo [13].

Chirální rozeznávání má uplatnění i v kriminalistice. Odhaduje se, že více než polovina nelegálních látek má alespoň jedno chirální centrum. Chirální analýza byla aplikována i při testování sportovců na podávané androgeny [14].

Chirální separace a její vývoj hraje klíčovou roli ve farmaceutickém průmyslu, stejně tak v klinických studiích, a proto je celosvětově podporována. V dnešní době se stále mnoho léků používá v racemické formě i s jejich vedlejšími účinky a to nejen kvůli obtížnosti separace, ale také kvůli výrobním nákladům. S novou účinnou metodou pro chirální separaci léčiv, která by se dala aplikovat ve větším rozsahu za nízké náklady, se může počet racemických léčiv výrazně snížit. Teoreticky je použití jednoho izomeru ideální, ale v podstatě tomu předchází dlouhé klinické studie a pozorování. V některých léčebných případech je dokonce užitečnější racemát než jednotlivý izomer kvůli doplňujícím se efektům. Proto konečný výběr separační techniky, buď fyzikální nebo chemické, záleží na povaze každého léku a je potřeba také zvážit náklady na výrobu, čas a množství [15].

Hmotnostní spektrometrie postupně nachází svoje místo ve zdravotnictví např. v nádorové diagnostice. Těžiště jejího využití leží dnes zejména v experimentální oblasti v identifikaci nových nádorových markerů. Nabízí vysokou citlivost, selektivitu, přímou identifikaci látek a v kombinaci se separačními technikami umožňuje studium i minoritních složek ve složitém biologickém materiálu, a to bez potřeby velkého množství vzorku [16].

Hmotnostní spektrometrie je achirální metoda. Pokud by se podařilo vyvinout jednoduchou metodu, pomocí které by bylo možné využít hmotnostní spektrometrii k analýze chirálních sloučenin, mělo by to obrovský význam pro analytickou chemii. Předpokládaná práce se zabývá jedním z možných přístupů- studiem umělého racemátu při použití hmotnostní spektrometrie pro chirální rozeznávání.

1.1 ANALYTICKÉ METODY PRO STANOVENÍ ENANTIOMERŮ

Většina léčiv je v současné době připravována v enantiomerně čisté formě. Pro jejich výrobu bylo nutno vyvinout nové analytické techniky. V současné době jsou běžně používány přímé separační metody. Pro kontrolu čistoty chirálních látek se běžně používají tyto metody: nukleární magnetická rezonance (NMR), vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC), plynová chromatografie (GC) aj. [17].

V této práci se zaměříme na použití hmotnostní spektrometrie (MS). Hmotnostní spektrometrie pokročila natolik, že se z ní stal silný analytický nástroj pro kvalitativní i kvantitativní analýzu [18]. První hmotnostní spektrometr byl sestaven v roce 1912 a od té doby se analýza rozšířila od malých anorganických molekul až do biologických makromolekul prakticky bez hmotnostních limitů [18, 19].

Hmotnostní spektrometrie je velmi citlivá a rychlá metoda. Nicméně z podstaty je to metoda nechirální. Pro studium chirálních látek musíme tedy látky nejprve převést na diastereomery nebo tvořit diastereomery *in situ* podobně jako v NMR. Hmotnostní spektrometrie vylučuje vliv rozpouštědla nebo stacionární fáze, což umožňuje hodnotit vnitřní interakce v diastereomerních komplexech a poskytuje strukturální potvrzení v plynné fázi [17]. Hmotnostní spektrometrie se stále častěji stává důležitým nástrojem při studiu chirálního rozeznávání právě díky své citlivosti, rychlosti a jednoduchosti. Měkké ionizační podmínky jako je např. ionizace elektrosprejem (ESI) umožňují tvorbu iontů v plynné fázi nekovalentních nebo slabě vázaných komplexů [17].

1.2 ENANTIOSELEKTIVITA OXIDATIVNÍHO SPOJENÍ NAFTOLŮ

Enantioselektivní (asymetrické) reakce jsou reakce, při nichž vzniká jeden enantiomer v přebytku [6]. Organická syntéza chirálních sloučenin (enantioselektivní reakce) je stále oblíbenější a více využívaná metoda. Chirální binaftoly a s nimi související pomocné látky jsou široce využívány i v průmyslových procesech. Nejjednoduším a stále nejdůležitějším chirálním biarylem je molekula 1,1-binaftyl-2,2-diolu, která je používána jako chirální ligand při enantioselektivních reakcích [20]. Při spojovací reakcích („cross-coupling“) dochází ke spojení dvou organických molekul novou vazbou, která vzniká z jejich funkčních skupin. Nejstarší a stále nejčastěji používané reakce jsou ty, při kterých vzniká nová C-C vazba. Praktický význam však mají i reakce vedoucí ke vzniku C-N a C-O vazeb.

Spojovací reakce obvykle vyžadují přítomnost katalytického množství sloučeniny přechodného kovu, typickým je např. palladium. Palladiové katalyzátory jsou běžně využívány při spojovacích reakcích v průmyslových procesech i přes poměrně vysokou cenu tohoto katalyzátoru [21, 22].

Dalším typem pro přípravu biarylových sloučenin může být reakce halogenderivátu s organoboritou sloučeninou katalyzovaná palladiem tzv. Suzukiho reakce [21].

Za zmínku stojí i oxidativní spojení naftolů pomocí katalyzátorů obsahujících železo jako např. chlorid železitý FeCl_3 nebo hexakyno-železitan draselný $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, jejichž výtěžnost produktů je poměrně vysoká (91-95 %) [23-25], chlorid titaničitý TiCl_4 v nitromethanu [26] nebo oxidy vanadia (V_2O_5 , $\text{VO}(\text{acac})_2$ - vanadyl acetylacetonát) s pomocí molekulárního kyslíku [27, 28].

Většina chirálních ligandů byla navržena pro asymetrickou „homogenní“ katalýzu komplexu s kovem, aby enantioselektivita reakce byla co nejvyšší. Příspěvek „heterogenních“ katalyzátorů pro asymetrické reakce je podstatně nižší, protože tyto pokusy bývají většinou neúspěšné. Nicméně skupina Mizuki Tada a spolupracovníků objevili první heterogenní katalyzátor pro oxidativní spojení naftolů, komplex vanadylu, jenž dimerizuje na povrchu oxidu křemičitého SiO_2 a tvoří důležité strukturální uspořádání. K vlastní chirální dimerizaci naftolu dochází na povrchu vanadyl komplexu [29].

Z méně obvyklých katalyzátorů zmíněných v literatuře můžeme zmínit např. methyltrioxorhenium, které se prokázalo také jako účinný katalyzátor v oxidačních spojeních naftolů pouze za přítomnosti kyslíku [30].

Oxidativní spojení fenolů a naftolů je užitečnou metodou při syntéze biarylových sloučenin. Oxidativní spojení fenolů mj. slouží jako klíčový krok v biosyntéze mnoha přírodních produktů a je velké úsilí pochopit funkci mědi v biologických systémech stejně jako mechanismus těchto oxidativních reakcí. Kromě toho potenciál enantioselektivně-oxidačních spojení C-C vazeb v syntéze přírodních produktů a léčiv zůstává z velké části nevyužitý. V podrobné studii M. C. Kozlowski a spol. prokázali vysokou účinnost měďnatého katalyzátoru [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu] jako velmi efektivní při enantioselektivně-oxidačním spojení naftolů [31, 32].

Navrhované mechanismy pro oxidativní spojení naftolů jsou založeny na vzniku komplexu mezi katalyzátorem a dvěma molekulami naftolu [33, 34]. Chirální komplexy mědi, které se používají v oxidativním kaplinku biarylů se prokázaly být velmi efektivními katalyzátory. Měď může nést také chirální ligandy a tím ovlivňovat enantioselektivitu reakce [35]. Měďnaté kationty jsou jedny z nejvyužívanějších kovových iontů spojené s charakteristickou tvorbou komplexů a zabývá se jimi mnoho prací již několik desetiletí [34, 36-39], nicméně i přesto zůstává ne zcela objasněn mechanismus těchto reakcí. Nové poznatky se ubírají přes meziprodukty, které v sobě pravděpodobně zahrnují měď v oxidačních stavech (II) nebo (III) [40].

1.3 Hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací

Při své práci jsem použila metodu hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací (dále ESI-MS). Hmotnostní spektrometrie je fyzikálně chemická a analytická metoda určování hmotností atomů, molekul a jejich částí po převedení na kladné nebo záporné ionty. Při elektrosprejové ionizaci dochází k převodu iontů z kapalné fáze do vakua, kterého je dosaženo odsušením mikrokapelek rozprášené kapalné fáze [41] (Schéma 1.1). ESI je měkká ionizační technika. Princip této ionizace spočívá v rozpuštění analytu ve vhodném rozpouštědle a jeho přivedení kapilárou do iontového zdroje, přičemž na kapiláru je vloženo vysoké napětí. Vznikající kapičky nesou velké množství nábojů a pomocí přiváděného dusíku jako zmlžujícího plynu jsou vedeny k vyhřívané kapiláře (100°C), kde ztrácejí poslední molekuly rozpouštědla [42].

V současné době jsou hmotnostní spektrometry k dispozici v mnoha konfiguracích s různými ionizačními technikami a hmotnostními analyzátoři [43].

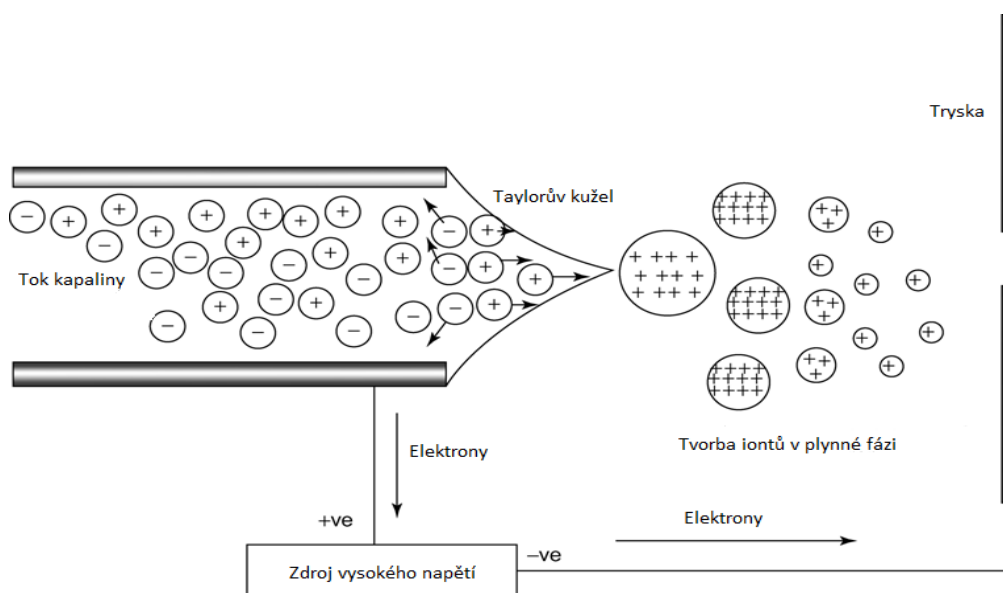


Schéma 1.1: Schéma elektrosprejové ionizace (ESI), převzato z

[http://www.google.com/imgres?q=Clk+Mass+Spectrometry+F009+default&hl=cs&biw=1366&bih=643&tbn=isch&tbnid=XdcBvsPb21FF4M:&imgrefurl=http://www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current/c37-fig-0009.htm&docid=dxictEx6ni84-M&imgurl=http://www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current/images/Clkmass_spectrometryF009_default.png&w=765&h=498&ei=T6SzT4KKOYbntQbZ9lyVBA&zoom=1&iact=hc&vpx=166&vpy=195&dur=140&hovh=181&hovw=278&tx=198&ty=89&sig=109640710231333327675&page=1&tbnh=110&tbnw=169&start=0&ndsp=1&ved=1t:429,r:0,s:0,i:71], 10.5.2012, 15.00 hod.

1.4 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

- 1) Jsme schopni pomocí hmotnostní spektrometrie sledovat preferenci tvoření homochirálních ((*S,S*) a (*R,R*)) nebo heterochirálních (*S,R*) diastereomerů v našem roztoku?
- 2) Odlišuje se fragmentace nebo reaktivita (*S,S*) a (*R,S*) diastereomerů (první symbol označuje konfiguraci ([dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu], druhý označuje konfiguraci [(*S,S*)-1,5-diaza-cis-dekalinu]) v plynné fázi? (MS/MS experimenty při různých kolizních energiích)
- 3) Jsou výsledky MS experimentů konzistentní s výsledky syntézy (Kozłowski [32])? Jinými slovy: „Je tvorba diastereomerů (*R,S*) (*S,R*) preferována před tvorbou diastereomerů (*R,R*) (*S,S*)“?

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Přístrojové vybavení

Experimenty byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí Finnigan LCQ DECA XP s elektrosprejovou ionizací, který je podrobněji popsán v předchozí kapitole. Získaná data byla zpracována pomocí programu Xcalibur 2.0.7. SP1 (Thermo Scientific). Ionty byly generovány z roztoku acetonitrilu (bezvodý acetonitril, Sigma-Aldrich Co.)

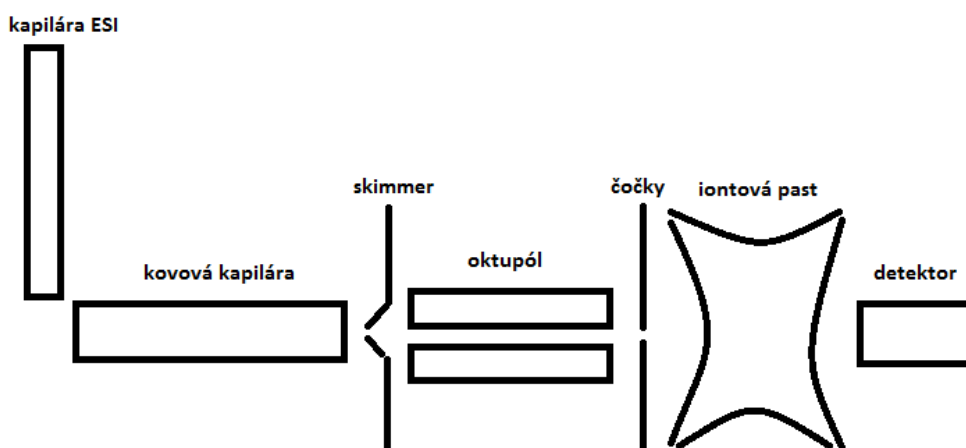


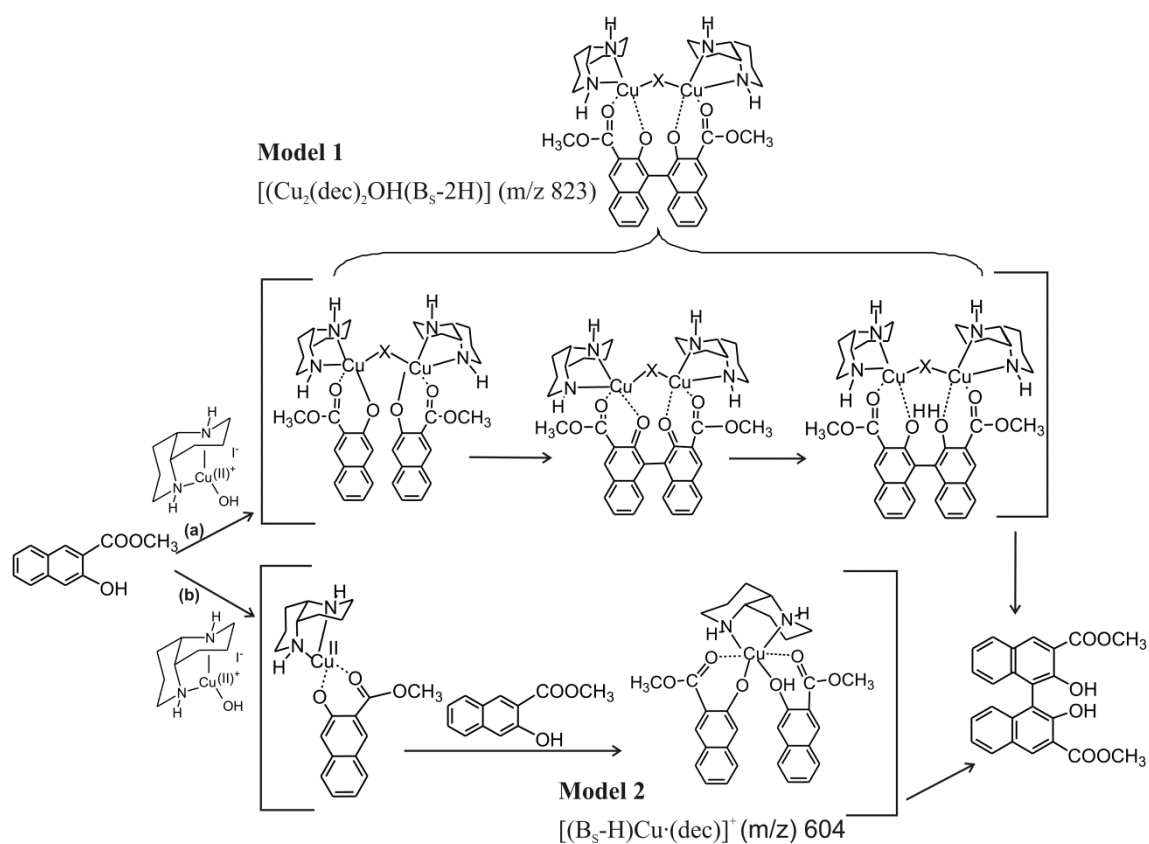
Schéma 2.1: Schéma hmotnostního spektrometru s iontovou pastí.

2.2 Použitý materiál

Byly použity tyto chemikálie: [(*S*)-(-)-dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylát] (čistota 98 %) SIGMA-ALDRICH, [methyl-3-hydroxy-2-naftolát] (čistota 97 %) SIGMA-ALDRICH, [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalin]Cu(OH)I SIGMA-ALDRICH, acetonitril, deuteriovaný methanol ARMAR Chemicals (Methanol-d₄) 99,8 %, kyselina sírová, deionizovaná voda.

2.3 Aplikace pro výzkum enantioselektivní reakce

Oxidativní spojení arylových sloučenin resp. mechanismus tvorby C-C vazeb mezi molekulami naftolu zprostředkovaných pomocí přechodných kovů je neustále předmětem mnoha diskusí. Byl navržen nový mechanismus dané reakce katalyzovaný pomocí mědi (II), jenž vede přes *ad hoc* tvorbu binukleárních klastrů mědi, přičemž každý atom mědi nese jeden naftolátový anion (Obr. 2.1a) [33]. Druhým navrženým mechanismem spojování naftolu je kaplink pouze s jedním atomem mědi (Obr. 2.1b) [31-32, 35].

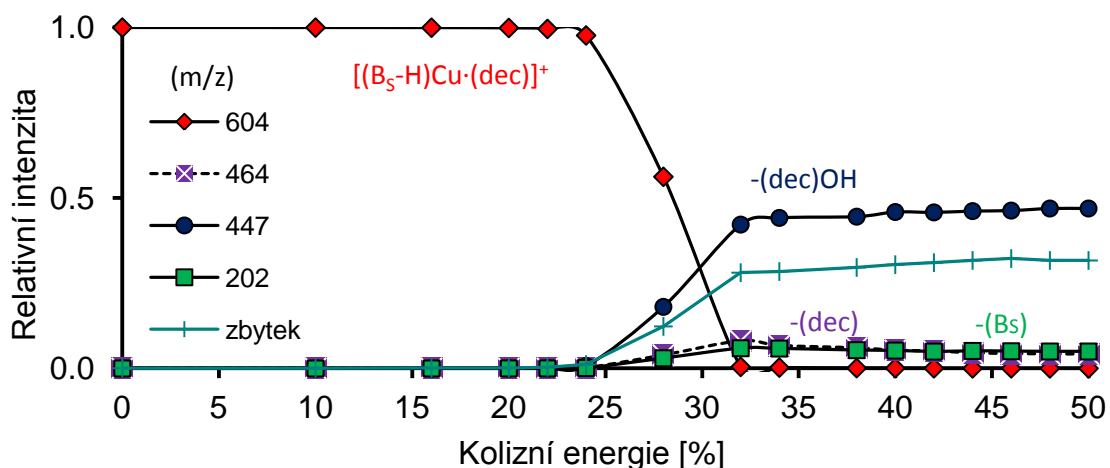


Obr. 2.1: Mechanismus C-C vazeb mezi molekulami naftolu katalyzovaných komplexem [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalin-Cu^(II)(OH)I]. Reakční cesta (a) ukazuje mechanismus spojení naftolu přes klastry se dvěma molekulami mědi, kde Model 1 ukazuje náš konkrétní klaster ve studovaných spektrech. Reakční cesta (b) ukazuje mechanismus spojení přes klaster s jednou molekulou mědi, kde Model 2 je náš konkrétní klaster ve studovaných spektrech.

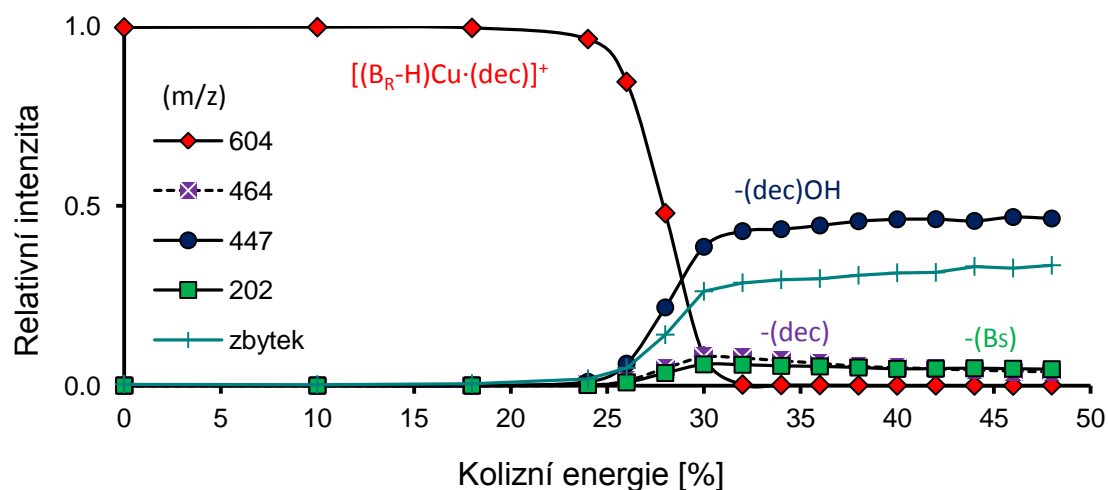
3 VÝSLEDKY PRÁCE A DISKUSE

Pro naši studii oxidativního spojení naftolů byl zvolen komplex $[(S,S)\text{-}1,5\text{-diazacis-dekalin}\cdot\text{Cu}^{\text{II}}(\text{OH})\text{I}]$, jenž byl prokázán jako velmi účinný katalyzátor oxidačních biarylových spojení s velkým výtěžkem reakce i enantioselektivitou. Při katalýze mědi s ligandem $[(S,S)\text{-}1,5\text{-diazacis-dekalinem}]$ je preferována tvorba produktu s konfigurací (*R*) (tzn. B_R) [31, 32]. To znamená, že by tento produkt měl dělat stabilnější komplexy s mědí a $[(S,S)\text{-}1,5\text{-diazacis-dekalinem}]$ než jeho enantiomer s konfigurací (*S*) (tzn. B_S). Tento předpoklad chceme porovnat s preferencí tvorby komplexů produktů (B_S) a (B_R) s mědí a $[(S,S)\text{-}1,5\text{-diazacis-dekalinem}]$ pomocí ESI-MS experimentů.

Nejprve jsem porovnala fragmentaci $[(B_S\text{-H})\text{Cu}\cdot(\text{dec})]^+$ a $[(B_R\text{-H})\text{Cu}\cdot(\text{dec})]^+$ (m/z 604). V rámci experimentální chyby jsem nezjistila žádné rozdíly ve vazebných energiích jednotlivých diastereomerů při měření fragmentačních spekter. Fragmentace komplexu (*R,S*) a (*S,S*) při různých kolizních energiích jsou znázorněny na (Obr. 3.1) a (Obr. 3.2).



Obr. 3.1: Fragmentace klastru $[(B_S\text{-H})\text{Cu}\cdot(\text{dec})]$ (m/z 604) při různých kolizních energiích.



Obr. 3.2: Fragmentace klastru $[(B_R-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 604) při různých kolizních energiích.

Proto jsem se rozhodla připravit izotopicky značený ester jednoho z enantiomerů [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu], abych mohla následně odlišit (*R*) a (*S*) izomery ve spektru. Vycházela jsem z 3-hydroxy-2-naftoové kyseliny, kterou jsem esterifikovala s deuteriovaným methanolem CD_3OD . Pro oxidativní kaplink vzniklého esteru jsem použila syntézu podle Marisi C. Kozłowski a spol. [31, 32].

3.1 Syntéza značeného (D₃-methyl)-3-hydroxy-2-naftolátu

Jako výchozí látka byla použita 3-hydroxy-2-naftoová kyselina, která zreagovala s deuteriovaným methanolem CD₃OD, reakce byla okyselena několika kapkami kyseliny sírové. Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 6 hodin při zhruba 70 °C (Schéma 3.1).

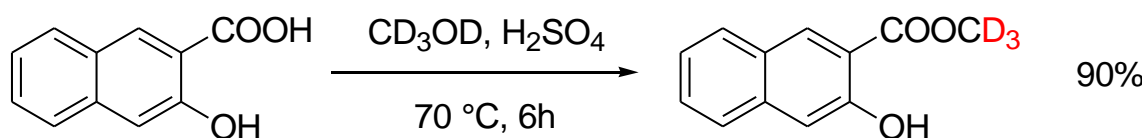


Schéma 3.1: Reakce kyseliny 3-hydroxy-2-naftoové s deuteriovaným methanolem CD₃OD.

Průběh reakce jsem průběžně kontrolovala pomocí TLC destičky, po vyzkoušení nejvíce vyhovujícího poměru rozpouštědel, pod kterým byly naše látky nejlépe vidět pod UV lampou, jsem zvolila poměr rozpouštědel 19:1 hexan:ethylacetát. Po vychladnutí jsem přidala vodu a ethylacetát, přelila do extrakční třepačky a třikrát vytřepala ethylacetátem. Poté jsem do organické fáze přidala bezvodý síran hořečnatý, který navázal zbytkovou vodu. Následně jsem roztok přefiltrovala přes buničinu a odpařila na odparce. Přechištění vzorku jsem provedla separací pomocí kapalinové chromatografie na silikagelu, vyhovující frakce byly odebrány a odpařeny. Získala jsem téměř 90% výtěžek, který byl použit k další reakci.

3.2 Syntéza značeného di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu

Následnou reakcí byl oxidativní kaplink dvou molekul námi připraveného (D₃-methyl)-3-hydroxy-2-naftolátu za použití komplexu [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu]Cu(OH)I jako katalyzátoru v přítomnosti vzduchu (Schéma 3.2).

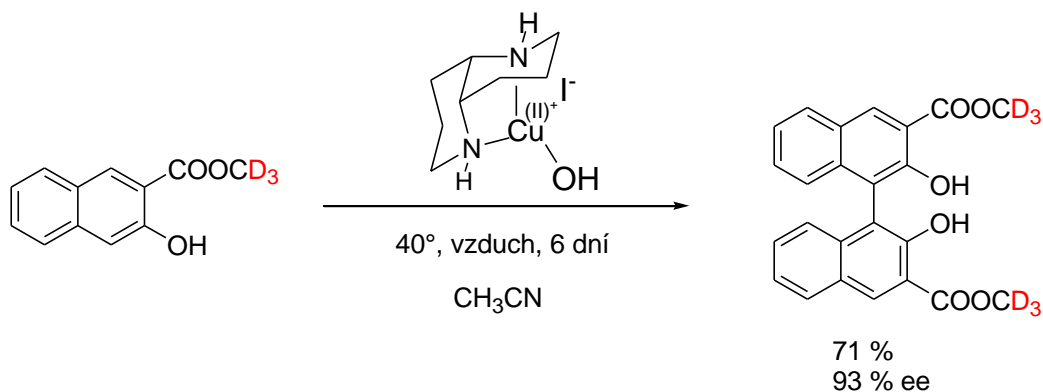


Schéma 3.2: Reakce (D₃-methyl)-3-hydroxy-2-naftolátu s komplexem [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu]Cu(OH)I za vzniku (*R*)-(-)-di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu.

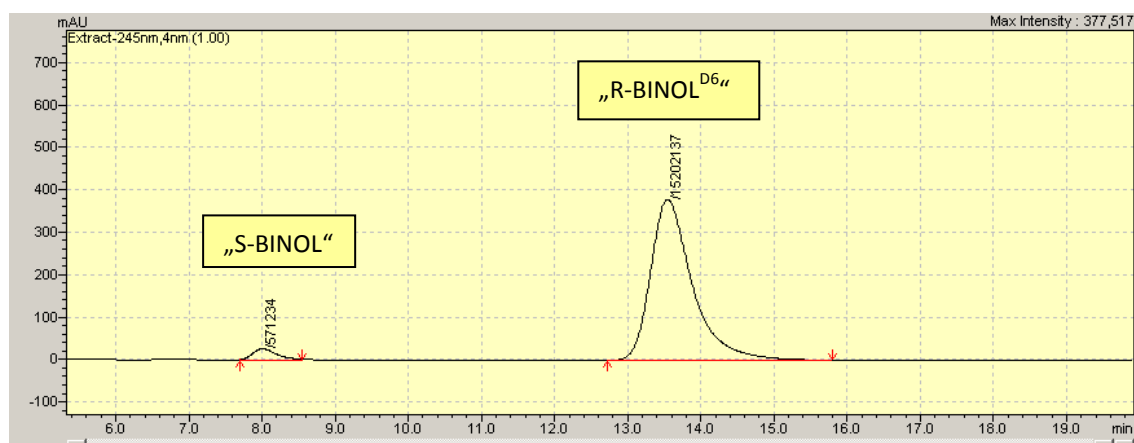
Reakce byla prováděna v molárním poměru 1/10 katalyzátoru (10 mol%) vůči reaktantu. Ačkoliv reakce byla prováděna podle postupu z výše uvedené publikace, nepovedlo se mi dosáhnout uvedených výsledků. Bylo potřeba prodloužit dobu reakce, kontinuálně přivádět vzduch a změnit rozpouštědlo oproti publikované reakci. Výsledky reakcí jsou shrnuty v tabulce (Tab. 3.1). Produkt byl následně chromatograficky přečištěn přes silikagelovou kolonu pomocí rozpouštědla hexan:ethylacetát v poměru 19:1. V jímáných frakcích jsem si určila produkt pomocí TLC destičky, odpařila, zvažila. Výtěžek di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu činil 71%.

Z výsledků experimentů M. Kozłowski víme, že se tvoří *R* izomer di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu, který budu dále pro zjednodušení označovat (*B_R*^{D₆}). To jsem si i následně ověřila při určování enantiomerního nadbytku mého produktu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) (Obr. 3.3). Enantiomerní nadbytek připraveného (*B_R*^{D₆}) činil 93 %, ten se určil z ploch píků (*B_R*^{D₆}) a (*B_S*^{D₆}) (96,3785 % a 3,6215 %). Pomocí HPLC jsem nejdříve změřila racemát di(methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu, abych zjistila

retenční časy jednotlivých izomerů. Kocentrace (B_R^{D6}) a (B_S^{D6}) ve značeném vzorku budu označovat jako e_R a e_S , přičemž $e_R=0,9638$ a $e_S=0,0362$.

Reakce	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Prostředí	Doba reakce [hod.]	Detekce produktu pod UV	Výtěžek reakce [%]	ee [%]
1	ClCH ₂ CH ₂ Cl	40	O ₂	48	NE	–	–
2a	ClCH ₂ CH ₂ Cl	RT	vzduch	65	NE	–	–
3a	ClCH ₂ CH ₂ Cl	RT	O ₂	65	NE	–	–
2b	ClCH ₂ CH ₂ Cl	RT	vzduch	185	NE	–	–
3b	ClCH ₂ CH ₂ Cl	RT	O ₂	185	NE	–	–
4	ClCH ₂ CH ₂ Cl	40	vzduch	144	ANO	10	78
5a	CH ₃ CN	40	vzduch	48	ANO	< 5	–
5b	CH ₃ CN	40	vzduch	120	ANO	60	92,3
6	CH ₃ CN	40	vzduch	144	ANO	71	93

Tab. 3.1: Výsledky syntézy kaplinku dvou molekul naftolu při různých podmínkách za použití [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu]Cu(OH)I jako katalyzátoru. RT (room temperature) - laboratorní teplota.

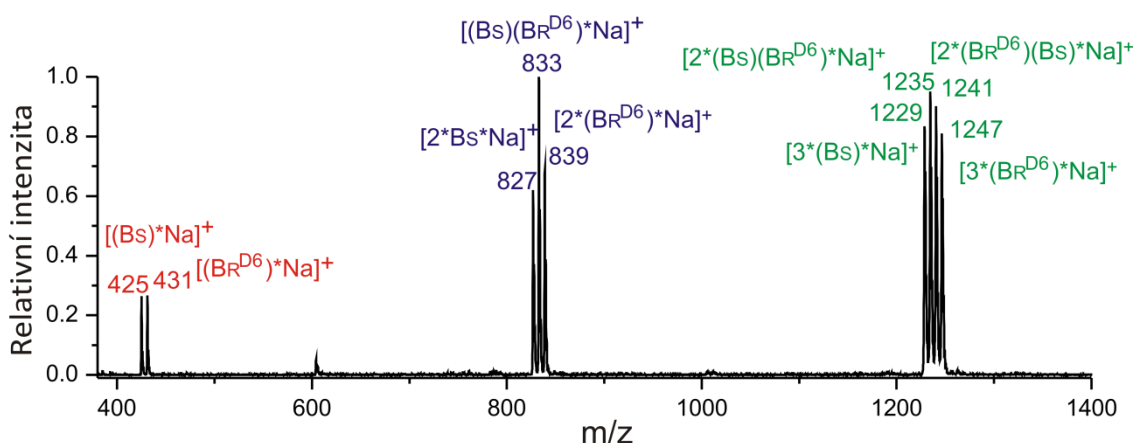


Obr. 3.3: Chromatogram di(*D*₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu pomocí HPLC-Chiralpak AD, detektor Shimadzu SPD-M20A 245 nm, 1,0 ml/min, 80:20 hexan:iPrOH → 93 % ee, $t_R(S)=8$ min, $t_R(R)=13$ min.

Po úspěšné syntéze (B_R^{D6}) jsem si připravila roztoky (B_R^{D6}) a (B_S) v acetonitrilu o koncentraci $1 \cdot 10^{-2} M$ a podrobila je dalšímu zkoumání pomocí ESI-MS. Nejdříve jsem reakce zkoumala bez přidaného katalyzátoru a poté v závislosti na množství přidaného katalyzátoru $[Cu(OH)I(dec)]$.

3.3 Reakční směs v acetonitrilu bez přidaného katalyzátoru

Připravila jsem si směs (B_S) a (B_R^{D6}) (m/z 402, 408) v acetonitrilu ve snaze dosáhnout poměru 1:1 ve spektru těchto dvou sloučenin, pro lepší viditelnost chirálních efektů a pro ulehčení následného přepočtu korekce na optickou čistotu. Na části ESI-MS spektra (Obr.3.4) jsou však viditelné jejich klastry se sodným kationtem (m/z 23), který byl ve vstupu do hmotnostního spektrometru většinou přítomný (m/z 425, 431).

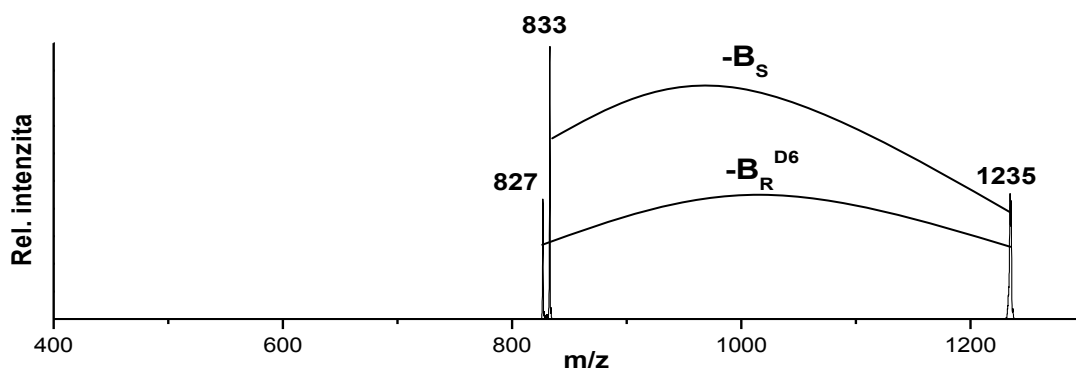


Obr. 3.4: Část ESI-MS spektra roztoku sloučenin (B_S) a (B_R^{D6}) v poměru 1:1 v acetonitrilu.

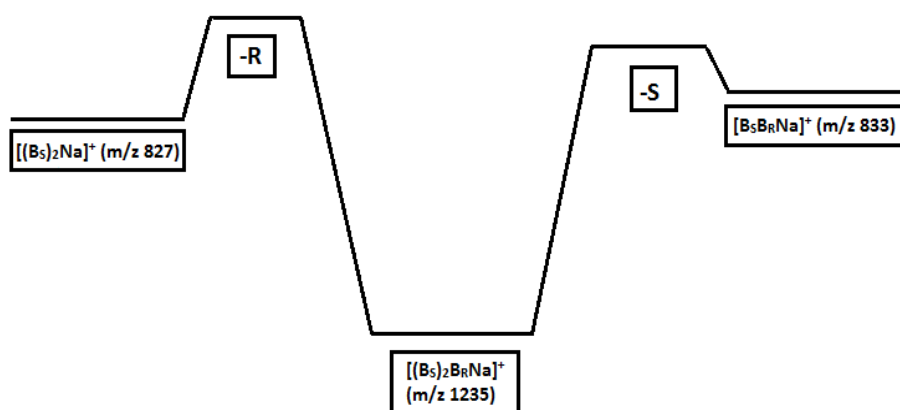
Dalšími důležitými píky jsou dimery (B_S) a (B_R^{D6}) (m/z 827, 833, 839) se sodným kationtem, které by měly být tvořeny podle statistického poměru 1:2:1. Trimery (B_S) a (B_R^{D6}) (m/z 1229, 1235, 1241, 1247) opět se sodným kationtem by se měly tvořit ve statistickém poměru 1:3:3:1. Klastry se však v uvedených statistických poměrech netvoří a můžeme pozorovat velký chirální efekt. Provedla jsem jeho výpočet (kapitola 3.3.1 a 3.3.2).

Fragmentace klastrů $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+$ (m/z 1235) vede ke vzniku komplexu $[(B_S)_2Na]^+$ (m/z 827) a $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+$ (m/z 833), vznikají tudíž diastereomery. Jelikož lze pomocí MS techniky studovat jejich relativní stabilitu, z experimentů popsaných níže vím, že homochirální komplexy $[(B_S)_2Na]^+$ nebo $[(B_R^{D6})_2Na]^+$ se tvoří rychleji a jsou tedy pravděpodobně stabilnější než heterochirální komplex $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+$. Pokud bychom při fragmentaci komplexu $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+$ nepozorovali žádný chirální efekt, pak by byl poměr odštěpení (B_S) a (B_R^{D6}) roven 2:1. V experimentu ale vidím, že poměr

je vyšší, (2,21:1) (Obr. 3.5). Z toho vyplývá, že energetická bariéra pro odštěpení (B_S) je nižší než bariéra pro odštěpení (B_R^{D6}). Návrh plochy potenciální energie je na (Obr. 3.6).



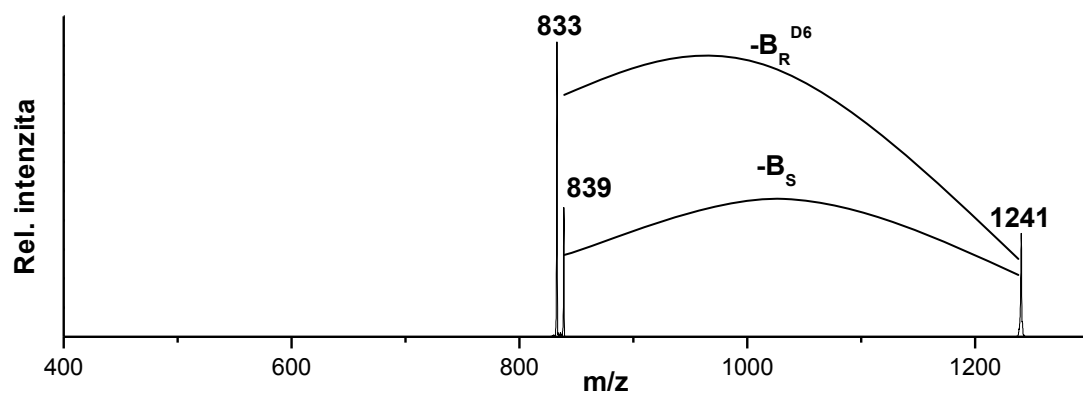
Obr. 3.5: Fragmentace klastru $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+$ (1235) při kolizní energii 12 %.



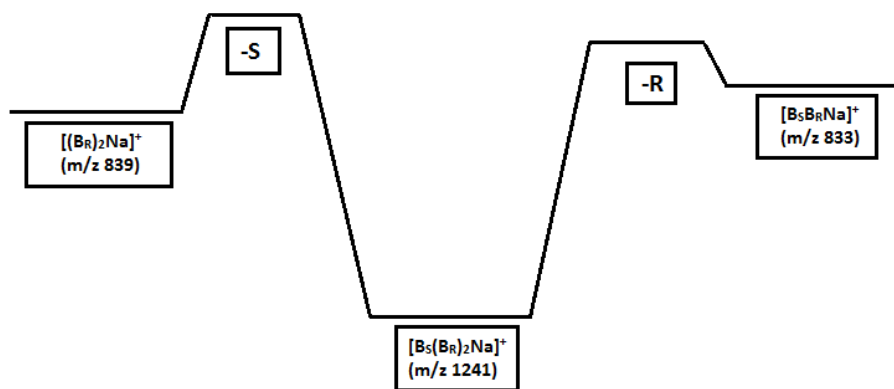
Obr. 3.6: Návrh plochy potenciální energie trimeru $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+$ (m/z 1235).

Fragmentace komplexu $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+$ (m/z 1241) vede ke vzniku komplexu $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+$ (m/z 833) a $[(B_R^{D6})_2Na]^+$ (m/z 839). Z experimentu popsaných níže vím, že homochirální komplexy $[(B_S)_2Na]^+$ nebo $[(B_R^{D6})_2Na]^+$ jsou stabilnější než heterochirální komplex $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+$. Pokud bychom při fragmentaci klastru $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+$ nepozorovali žádný chirální efekt, pak by byl poměr odštěpení (B_R^{D6}) a (B_S) roven 2:1. V experimentu ale vidím, že poměr je vyšší, (2,25:1) (Obr. 3.7).

Z toho vyplývá, že energetická bariéra pro odštěpení (B_R^{D6}) je nižší než bariéra pro odštěpení (B_S). Návrh plochy potenciální energie je na (Obr. 3.8). Alternativně při fragmentaci vznikají jiné izomery komplexů, než které pozorujeme ve zdrojových spektrech.



Obr. 3.7: Fragmentace klastru $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+$ (m/z 1241) při kolizní energii 12 %.



Obr. 3.8: Návrh plochy potenciální energie trimeru $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+$ (m/z 1241).

3.3.1 Výpočet chirálního efektu při tvorbě sodných dimerů - korekce na optickou čistotu

1. Předpokládáme, že odezva elektrosprejové ionizace je totožná pro (B_S) a (B_R^{D6}) , takže z poměru pík odpovídajících protonované molekule (B_S) a (B_R^{D6}) (m/z 403, 409) určíme přesný poměr obou sloučenin v roztoku. Jako další měřítko jsem vzala také poměr komplexů sloučenin (B_S) a (B_R^{D6}) se sodným kationtem (m/z 425, 431), přičemž opět předpokládám shodnou odezvu obou komplexů při elektrosprejové ionizaci. Pro co nejpřesnější poměr sloučenin v roztoku jsem následně zprůměrovala hodnoty (B_S) s $[(B_S)Na]^+$ a (B_R^{D6}) s $[(B_R^{D6})Na]^+$ a určila jsem přesný poměr obou sloučenin v roztoku, který budu označovat ($c_S : c_R$).



Př: Pro ilustraci budu uvádět konkrétní čísla jednoho z experimentů. Pro celé odvození budu používat stále stejný experiment.

Po integraci ploch píku ve spektru mám výsledek: $(B_S)=11193911,9$ (m/z 403), $[(B_S)Na]^+=12376838,1$ (m/z 425), $(B_R^{D6})=11614257,4$ (m/z 409), $[(B_R^{D6})Na]^+=11485852,9$ (m/z 431), potom $(B_S) : (B_R^{D6})=11193911,9 : 11614257,4$ z toho si vyjádřím $(B_S)=11193911,9/(11193911,9+11614257,4)=\mathbf{0,491}$ a analogicky $(B_R^{D6})=\mathbf{0,509}$ $[(B_S)Na]^+=\mathbf{0,519}$ $[(B_R^{D6})Na]^+=\mathbf{0,481}$.

Potom $c_S=(0,491+0,519)/2=\mathbf{0,505}$ $c_R=(0,509+0,481)/2=\mathbf{0,495}$

Relativní koncentrace (B_S) a (B_R^{D6}) byly $0,505 : 0,495 \rightarrow 1 : 1,02$

2. Statistický poměr tvorby dimerních komplexů $[(B_S)_2Na]^+$ (m/z 827), $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+$ (m/z 833) a $[(B_R)_2Na]^+$ (m/z 839) je 1:2:1, pokud je koncentrace (B_S) a (B_R^{D6}) 1 : 1. Naše koncentrace je c_S a c_R , proto statistický poměr $[(B_S)_2Na]^+ : [(B_S)(B_R^{D6})Na]^+ : [(B_R^{D6})_2Na]^+$ odpovídá $c_S^2 : 2c_Sc_R : c_R^2 \rightarrow A : B : C$

Př: Výsledek integrace ploch píků: $[(B_S)_2Na]^+ = 37140621,9$ (m/z 827), $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+ = 53726009,9$ (m/z 833), $[(B_R^{D6})_2Na]^+ = 30657035,6$ (m/z 839), z toho si vyjádříme $[(B_S)_2Na]^+ = 37140621,9 / (37140621,9 + 53726009,9 + 30657035,6) = 0,306$ a analogicky $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+ = 0,442$ $[(B_R^{D6})_2Na]^+ = 0,252$ potom poměr $A : B : C = 1,2 : 1,75 : 1$.

Statistický poměr by měl být

$$c_S^2 : 2c_S c_R : c_R^2 = (0,505)^2 : 2 \cdot 0,505 \cdot 0,495 : (0,495)^2 = 1,04 : 2,04 : 1$$

3. Relativní rychlostní konstantu pro tvorbu homochirálního komplexu $[(B_S)_2Na]^+$ jsem si označila jako k_{HOMO} , což znamená že $A = k_{HOMO} \cdot c_S^2$, potom z předchozího vyplývá, že $k_{HOMO} = A/c_S^2$, to samé platí teoreticky i pro C. $C = k_{HOMO} \cdot c_R^2$

Př: Ukázka bez korekce optické čistoty: $k_{HOMO} = A/c_S^2$, kde $A = [(B_S)_2Na]^+ = 0,306$ a $c_S = 0,505$ $k_{HOMO} = 0,306 / 0,505^2 = 1,1998$ a teoreticky $k_{HOMO} = C/c_R^2$, kde $C = [(B_R^{D6})_2Na]^+ = 0,252$ a $c_R = 0,495$ potom $k_{HOMO} = 0,252 / 0,495^2 = 1,0285$.

4. Pro tvorbu heterochirálního komplexu $[(B_S)(B_R^{D6})Na]^+$ si určím rychlostní konstantu k_{HETERO} , která se rovná: $k_{HETERO} = B / (2 \cdot c_S \cdot c_R)$.

Př: Ukázka výpočtu bez korekce: $k_{HETERO} = B / (2 \cdot c_S \cdot c_R)$, kde $B = [(B_S)(B_R^{D6})Na]^+ = 0,442$ a $c_S = 0,505$ $c_R = 0,495$ $k_{HETERO} = 0,442 / (2 \cdot 0,505 \cdot 0,495) = 0,8841$.

5. Nicméně zde je již nutná korekce na ee pro c_R , přičemž koncentrace (B_R^{D6}) a (B_S^{D6}) jsem zjistila z výsledků chirálního HPLC (str. 23). Takže si vyjádřím B s korekcí na ee:

$$B = 2 \cdot k_{HETERO} \cdot c_S \cdot e_R \cdot c_R + 2 \cdot k_{HOMO} \cdot c_S \cdot e_S \cdot c_R$$

Pro tvorbu homochirálního komplexu $[(B_R^{D6})_2Na]^+$ by teoreticky platilo $k_{HOMO} = C/c_R^2$ viz bod 3, ale zde je také nutná korekce na ee, potom $C = k_{HOMO} \cdot (e_R \cdot c_R)^2 + 2 \cdot k_{HETERO} \cdot e_S \cdot c_R \cdot e_R \cdot c_R + k_{HOMO} \cdot (e_S \cdot c_S)^2$, a z rovnic B a C si vyjádřím k_{HOMO} a k_{HETERO} :

$$k_{HOMO} = (C - 2 \cdot k_{HETERO} \cdot e_S \cdot c_R \cdot e_R) / ((e_R \cdot c_R)^2 \cdot (e_S \cdot c_S)^2)$$

$$k_{HETERO} = (B - 2 \cdot (k_{HOMO} \cdot c_S \cdot e_S \cdot c_R)) / (2 \cdot (c_S \cdot e_R \cdot c_R))$$

6. Enantiomerní nadbytek (B_S) je dle výrobce 98 % z toho vyplývá, že máme 99 % (S) enantiomeru. Jednoprocentní nečistotu při výpočtech zanedbám a budu předpokládat 100% čistotu.

Enantiomerní nadbytek námi připraveného (B_R^{D6}) byla zjištěna pomocí HPLC jako 93% (pro výpočet jsem použila přesný výsledek 92,76 %) a z toho vyplývá, že máme 96,38 % izomeru (B_R^{D6}). Domnívala jsem se, že tato 1% nečistota bude mít vliv při výpočtech chirálního efektu, proto jsem provedla příslušnou korekci na optickou čistotu enantiomerního nadbytku (dále ee).

7. Z řešené rovnice o dvou neznámých jsem si vyjádřila k_{HOMO} a k_{HETERO} jako:
- $$k_{HOMO} = (B \cdot c_R \cdot e_R^2 + 2 \cdot C \cdot c_S \cdot e_R - B \cdot c_R) / (2 \cdot c_R^2 \cdot c_S \cdot (e_R^2 + e_R - 1))$$
- $$k_{HETERO} = (B \cdot c_R \cdot e_R^2 + 2 \cdot c_S \cdot e_R - 2 \cdot C \cdot c_S) / (2 \cdot c_R \cdot c_S (c_R \cdot e_R^2 + c_R \cdot e_R - c_R)), \text{ kde } e_R = 0,96379$$
- a ostatní už známe z předchozích bodů.

Př: Dosazením hodnot získám korigovanou rychlostní konstantu pro k_{HOMO} a k_{HETERO} .

$$k_{HOMO} = \frac{(0,442 \cdot 0,495 \cdot 0,96379^2 + 2 \cdot 0,252 \cdot 0,505 \cdot 0,96379 - 0,442 \cdot 0,495)}{(2 \cdot 0,495^2 \cdot 0,505 \cdot (0,96379^2 + 0,96379 - 1))}$$

$$k_{HOMO} = 1,0399$$

$$k_{HETERO} = \frac{(0,442 \cdot 0,495 \cdot 0,96379^2 + 2 \cdot 0,252 \cdot 0,505 \cdot 0,96379 - 2 \cdot 0,252 \cdot 0,505)}{(2 \cdot 0,495 \cdot 0,505 \cdot (0,495 \cdot 0,96379^2 + 0,495 \cdot 0,96379 - 0,495))}$$

$$k_{HETERO} = 0,8782$$

8. Celkový chirální efekt K_{CHIRAL} se určuje jako poměr k_{HOMO}/k_{HETERO}

Př: Pro náš příklad je to $k_{HOMO} = 1,0399$ s korekcí a nesmíme zapomenout homochirální příspěvek bez korekce z bodu 3 $k_{HOMO} = 1,1998$ tudíž celková homochirální konstanta bude dána průměrem těchto dvou příspěvků $k_{HOMO} = (1,0399 + 1,1998) / 2 = 1,12$. Celková heterochirální konstanta $k_{HETERO} = 0,88$. Potom celkový chirální efekt dimerních komplexů je dán $K_{CHIRAL} = k_{HOMO} / k_{HETERO} = 1,12 / 0,88 = 1,27$.

9. Porovnáním s hodnotami bez korekce na ee v bodě 3 a 4 si můžeme povšimnout, že výsledek se liší na druhém desetinném místě, tudíž vzhledem ke směrodatné odchylce, jež ovlivňuje výsledek na druhém desetinném místě, lze korekci zanedbat.

Př: Celkový chirální efekt binukleárních klastrů bez korekce:
 $k_{\text{HOMO}} = (1,1998 + 1,0285)/2 = 1,11$ $k_{\text{HETERO}} = 0,88$ potom
 $K_{\text{CHIRAL}} = k_{\text{HOMO}}/k_{\text{HETERO}} = 1,11/0,88 = 1,26$.

10. Celkový chirální efekt dimerních klastrů byl spočítán a stanoven jako průměr ze třiceti měření s korekcí na ee **$K_{\text{CHIRAL}} = 1,34 \pm 0,06$ R.S.D.** Výsledky jsou uvedeny v (Tab. 3.2).

Číslo měření	Celkový chirální efekt sodných dimerů (m/z 827, 833, 839)
1	1,28
2	1,33
3	1,24
4	1,26
5	1,29
6	1,30
7	1,28
8	1,33
9	1,27
10	1,45
11	1,30
12	1,36
13	1,37
14	1,38
15	1,35
16	1,36
17	1,36
18	1,39
19	1,36
20	1,36
21	1,33
22	1,41
23	1,40
24	1,28
25	1,30
26	1,46
27	1,36
28	1,41
29	1,28
30	1,37
Průměr	1,34
R.S.D	0,06

Tab. 3.2: Výsledky stanovení celkového chirálního efektu sodných dimerů s korekcí na ee ze třiceti měření.

3.3.2 Výpočet chirálního efektu při tvorbě sodných trimerů - korekce na optickou čistotu

1. Úvod pro výpočet je totožný jako v případě dimerních klastrů.

Př: Bude uveden opět názorný výpočet ze stejného spektra jako v předchozím výpočtu, ale pro trimerní komplexy. Bod 1 je totožný, a proto:



Relativní koncentrace (B_S) a (B_R^{D6}) byly $0,505 : 0,495 \rightarrow 1 : 1,02$

2. Statistický poměr tvorby trimerů $[(B_S)_3Na]^+$ (m/z 1229), $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+$ (m/z 1235), $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+$ (m/z 1241) a $[(B_R^{D6})_3Na]^+$ (m/z 1247) je $1:3:3:1$, pokud je koncentrace (B_S) a (B_R^{D6}) $1 : 1$. Naše koncentrace $c_S : c_R$ je $1 : 1,02$, proto je třeba poměr upravit dle matematické rovnice, kdy $[(B_S)_3Na]^+ : [(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+ : [(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+ : [(B_R^{D6})_3Na]^+ \rightarrow c_S^3 : 3c_S^2c_R : 3c_Sc_R^2 : c_R^3 \rightarrow A : B : C : D$

Př: Výsledky integrace ploch píků: $[(B_S)_3Na]^+ = 44014053,5$ (m/z 1229), $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+ = 53501728$ (m/z 1235), $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+ = 51039043,7$ (m/z 1241), $[(B_R^{D6})_3Na]^+ = 40361742,5$ (m/z 1247), z toho $[(B_S)_3Na]^+ = 44014053,5 / (44014053,5 + 53501728 + 51039043,7 + 40361742,5) = 0,233$ a analogicky $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+ = 0,283$ $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+ = 0,270$ a $[(B_R^{D6})_3Na]^+ = 0,214$ potom poměr $A : B : C : D \rightarrow 1,08 : 1,32 : 1,26 : 1$

3. Relativní rychlostní konstantu pro tvorbu homochirálního komplexu $[(B_S)_3Na]^+$ a $[(B_R^{D6})_3Na]^+$ jsem si označila jako k_{HOMO} , potom z předchozího vyplývá, že $A = k_{HOMO} \cdot c_S^3$, což znamená, $k_{HOMO} = A / c_S^3$. Totéž teoreticky platí pro $[(B_R^{D6})_3Na]^+$.

Př: $k_{HOMO} = A / c_S^3$, kde $A = [(B_S)_3Na]^+ = 0,233$ a $c_S = 0,505$ pak pro A platí: $k_{HOMO} = 0,233 / 0,505^3 = 1,8092$ a pro D platí $k_{HOMO} = D / c_R^3$, kde $D = [(B_R^{D6})_3Na]^+ = 0,214$ a $c_R = 0,495$ $k_{HOMO} = 0,214 / 0,495^3 = 1,7644$

4. Relativní rychlostní konstantu pro tvorbu heterochirálního komplexu $[(B_S)_2(B_R^{D6})Na]^+$ a $[(B_S)(B_R^{D6})_2Na]^+$ jsem si označila jako k_{HETERO} . Jelikož z předchozího výpočtu víme, že korekce optické čistoty ovlivňuje výsledek na druhém desetinném místě, dovolili jsme si korekci v tomto případě zcela zanedbat. Bez korekce je $k_{HETERO}=B/3c_S^2c_R$ a $k_{HETERO}=C/3c_Sc_R^2$ (viz příklad). Pro ilustraci uvádím teoretické tvary tří rovnic o dvou neznámých zahrnující korekci na ee.

$$B=3 \cdot (k_{HETERO} \cdot c_S^2 e_R \cdot c_R) + 3 \cdot (k_{HOMO} \cdot c_S^2 e_S \cdot c_R) \text{ a}$$

$$C=3 \cdot (k_{HETERO} \cdot e_R^2 \cdot c_R^2 \cdot c_S) + 3 \cdot (k_{HOMO} \cdot e_S^2 \cdot c_R^2 \cdot c_S) + 3 \cdot (k_{HETERO} \cdot e_R \cdot e_S \cdot c_R^2 \cdot c_S).$$

$$D=k_{HOMO} \cdot (e_R \cdot c_R)^3 + 3 \cdot k_{HETERO} \cdot e_R^2 \cdot c_R^3 \cdot e_S + 3 \cdot k_{HETERO} \cdot e_R \cdot e_S^2 \cdot c_R^3 + k_{HOMO} \cdot e_S^3 \cdot c_R^3.$$

Př: Vyjádření k_{HETERO} bez korekce: $k_{HETERO}=B/3c_S^2c_R$, kde $B=0,283$ $c_S=0,505$ a $c_R=0,495$ potom $k_{HETERO}=0,283/3 \cdot (0,505^2 \cdot 0,495)=\mathbf{0,7473}$ a $k_{HETERO}=C/3c_Sc_R^2$, kde $C=0,270$ potom $k_{HETERO}=0,270/3 \cdot (0,505 \cdot 0,495^2)=\mathbf{0,7273}$.

5. Z řešení tří rovnic o dvou neznámých si vyjádříme k_{HOMO} a k_{HETERO} jako:

$$k_{HOMO}=(B \cdot e_R \cdot c_R - C \cdot c_S + B \cdot e_S \cdot c_R)/(3 \cdot c_R^2 \cdot c_S^2 e_R \cdot e_S)$$

$$k_{HETERO}=(C \cdot c_S - B \cdot c_R \cdot e_S)/(3 \cdot c_R^2 \cdot c_S^2 e_R^2)$$

kde $e_R=0,96379$ a $e_S=0,0362$ ostatní už známe z předchozích bodů.

6. Celkový chirální efekt trinukleárních klastrů byl spočítán bez korekce ee a stanoven jako průměr ze třiceti měření $K_{CHIRAL}=2,38 \pm 0,22$ **R.S.D.** Směrodatná odchylka dokazuje, že zanedbání korekce ee, bylo v tomto případě oprávněné. Výsledky jsou uvedeny v (Tab. 3.3).

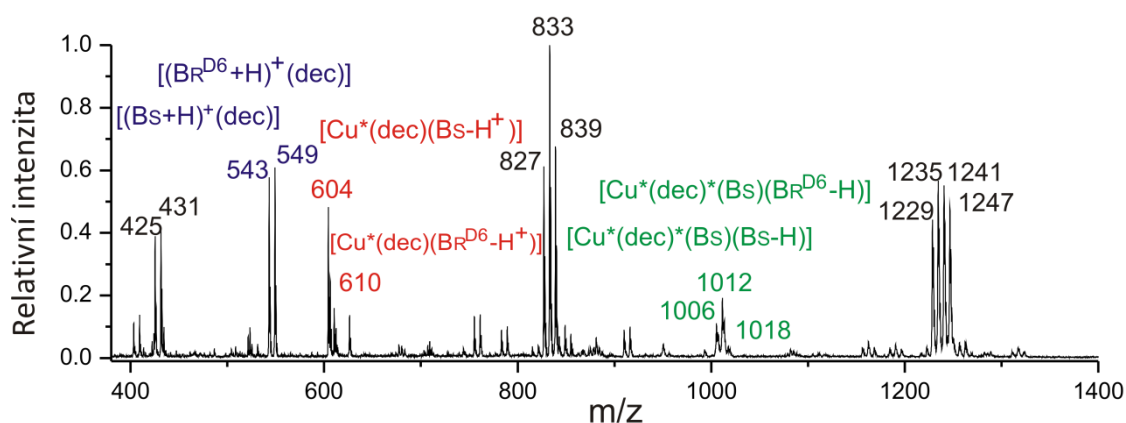
Př: Celkový chirální efekt trinukleárních klastrů bez korekce ee je roven $k_{HOMO}=(k_{HOMO}(A)+k_{HOMO}(D))/2=(1,8092+1,7644)/2=1,79$ analogicky $k_{HETERO}=0,74$ a proto celkový chirální efekt $K_{CHIRAL}=k_{HOMO}/k_{HETERO}$ $K_{CHIRAL}=1,79/0,74=2,42$

Číslo měření	Celkový chirální efekt sodných trimerů (m/z 1229, 1235, 1241, 1247)
1	2,21
2	1,84
3	2,23
4	2,37
5	2,35
6	2,36
7	2,22
8	2,18
9	2,21
10	2,71
11	2,33
12	2,22
13	2,21
14	2,23
15	2,27
16	2,68
17	2,27
18	2,22
19	2,34
20	2,27
21	2,68
22	2,48
23	2,50
24	2,81
25	2,73
26	2,49
27	2,59
28	2,16
29	2,42
30	2,72
Průměr	2,38
R.S.D	0,22

Tab. 3.3: Výsledky stanovení celkového chirálního efektu sodných trimerů bez korekce ee ze třiceti měření.

3.4 Reakční směs v acetonitrilu v závislosti na přidaném katalyzátoru

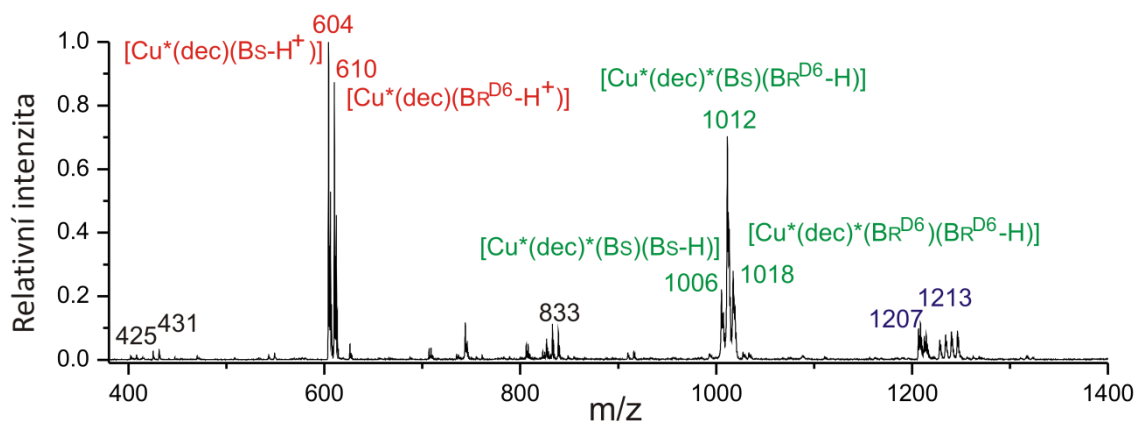
Po experimentech směsi (B_S) a (B_R^{D6}) jsem si připravila roztok $[Cu(OH)I(dec)]$ v acetonitrilu o koncentraci $1 \cdot 10^{-3} M$ a pozorovala reakci v závislosti na množství přidaného katalyzátoru. Zde začínám s molárním poměrem 25:1 ((B_S) a (B_R^{D6}) : $[Cu(OH)I(dec)]$), protože vznikající komplexy jsou již dobře viditelné ve spektru (Obr. 3.9).



Obr. 3.9: Část ESI-MS spektra roztoku sloučenin (B_S) a (B_R^{D6}) s $[Cu(OH)I(dec)]$ v molárním poměru 25:1 v acetonitrilu.

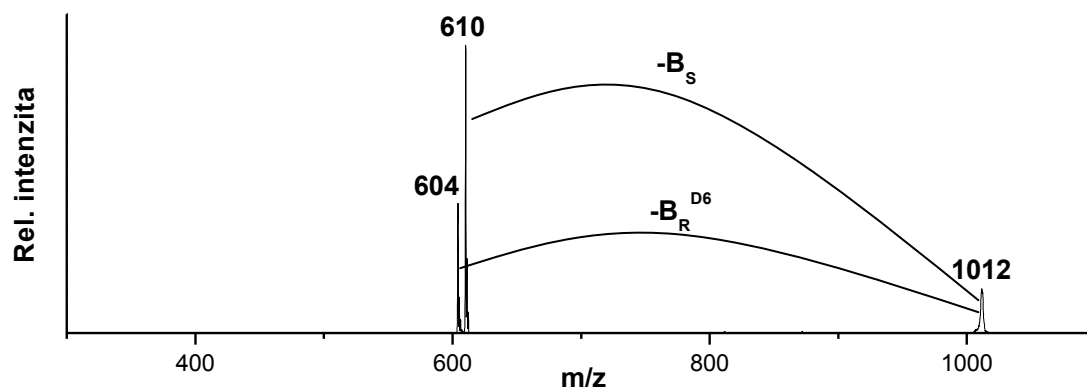
Po přidání katalyzátoru $[Cu(OH)I(dec)]$ se začínají tvořit klastry (B_S) a (B_R^{D6}) s měďnatým komplexem. Nejprve pouze klastry binolů s $[(S,S)$ -1,5-diaza-*cis*-dekalinem] $[(B_S+H^+)(dec)]$ (m/z 543) a $[(B_R^{D6}+H^+)(dec)]$ (m/z 549), které odpovídají poměrově jednotlivým „binolům“ tzn. nepozorujeme zde žádný chirální efekt. Důležitými klastry však jsou $[(B_S-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 604) a $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610), z nichž je vidět, že se preferuje tvorba (B_S) s $[(S,S)$ -1,5-diaza-*cis*-dekalinem], tzn. preferuje se tvorba homochirálního komplexu (tím rozumím komplex $[(S)-(-)$ -dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu s $[(S,S)$ -1,5-diaza-*cis*-dekalinem], zatímco heterochirálním komplexem rozumím komplex $[(R)-(-)$ -di(D_3 -methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu s $[(S,S)$ -1,5-diaza-*cis*-dekalinem].

Při množství přidaného katalyzátoru odpovídající molárnímu poměru 5:1 (poměr sloučenin je jako v reakční směsi) stále převládá tvorba homochirálního komplexu, ale je vidět nárůst klastru $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610) (Obr. 3.10), což zdánlivě znamená, že se snižuje selektivita tvorby homochirálního komplexu.

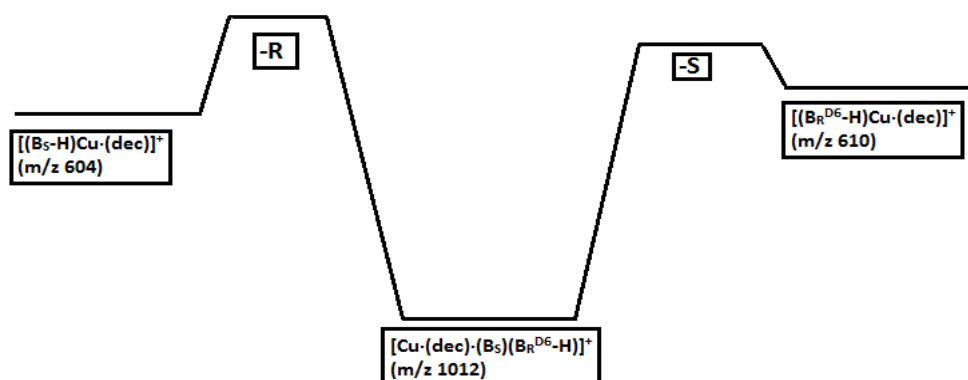


Obr. 3.10: Část ESI-MS spektra roztoku sloučenin (B_S) a (B_R^{D6}) s $[Cu(OH)I(dec)]$ v poměru 5:1 v acetonitrilu

Při tomto poměru jsou stále ještě přítomné klastry (B_S) a (B_R^{D6}) pouze se sodíkovým kationtem, ale u dimerů i trimerů je vidět, že poměr tvorby jednotlivých klastrů se změnil, pravděpodobně právě kvůli selektivnímu vzniku měďnatých klastrů, který mění koncentrace volných (B_S) a (B_R^{D6}) v roztoku. Výrazný je zde především klastř $[Cu \cdot (dec) \cdot (B_S)(B_R^{D6}-H)]^+$ (m/z 1012) a jeho diastereoisomerní analogy (m/z 1006, 1018). Fragmentace $[Cu \cdot (dec) \cdot (B_S)(B_R^{D6}-H)]^+$ (m/z 1012) vede preferenčně k tvorbě $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610) (Obr. 3.11). Pokud bychom při fragmentaci klastru $[Cu \cdot (dec) \cdot (B_S)(B_R^{D6}-H)]^+$ nepozorovali žádný chirální efekt, pak by byl poměr odštěpení (B_S) a (B_R^{D6}) roven 2 : 1. V experimentu ale vidím, že poměr je vyšší, (2,20:1). Z toho vyplývá, že energetická bariéra pro odštěpení (B_S) je nižší než bariéra pro odštěpení (B_R^{D6}). Návrh plochy potenciální energie je na (Obr. 3.12).

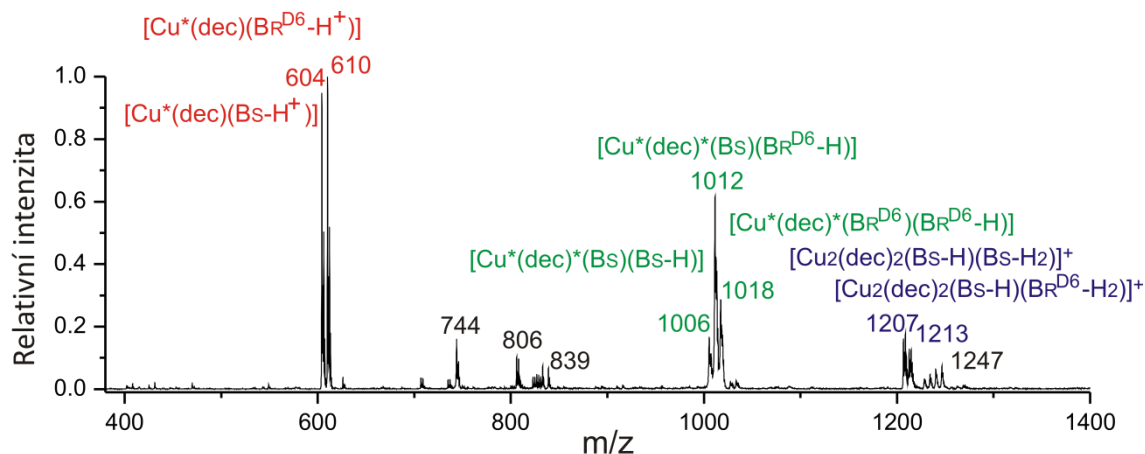


Obr. 3.11: Fragmentace klastru $[\text{Cu} \cdot (\text{dec}) \cdot (\text{B}_\text{S})(\text{B}_\text{R}^{\text{D6}}-\text{H})]^+$ (m/z 1012) při kolizní energii 12 %.



Obr. 3.12: Návrh plochy potenciální energie trimerního klastru $[\text{Cu} \cdot (\text{dec}) \cdot (\text{B}_\text{S})(\text{B}_\text{R}^{\text{D6}}-\text{H})]^+$ (m/z 1012).

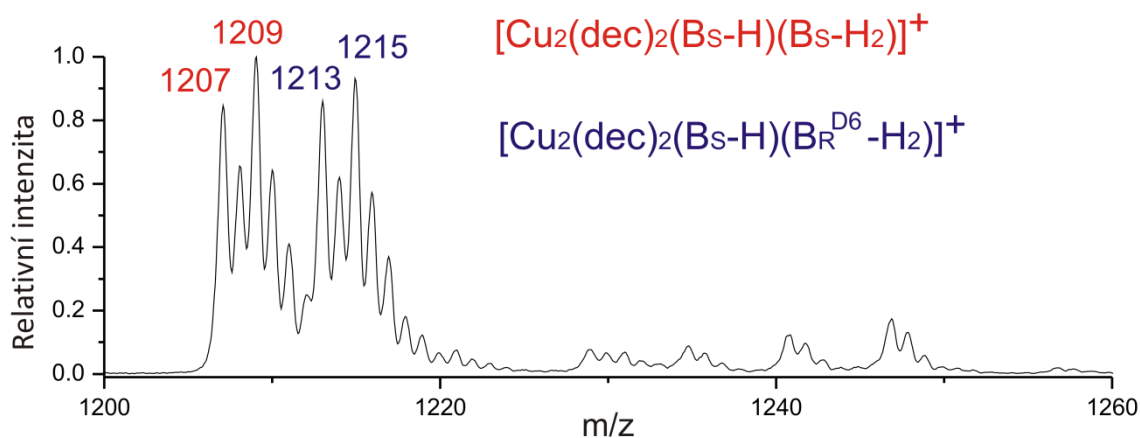
Další přidání katalyzátoru do reakční směsi v molárním poměru 3:1 způsobilo změnu v preferenci tvorby klastru $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610) a nárůst nových klastrů (Obr. 3.13).



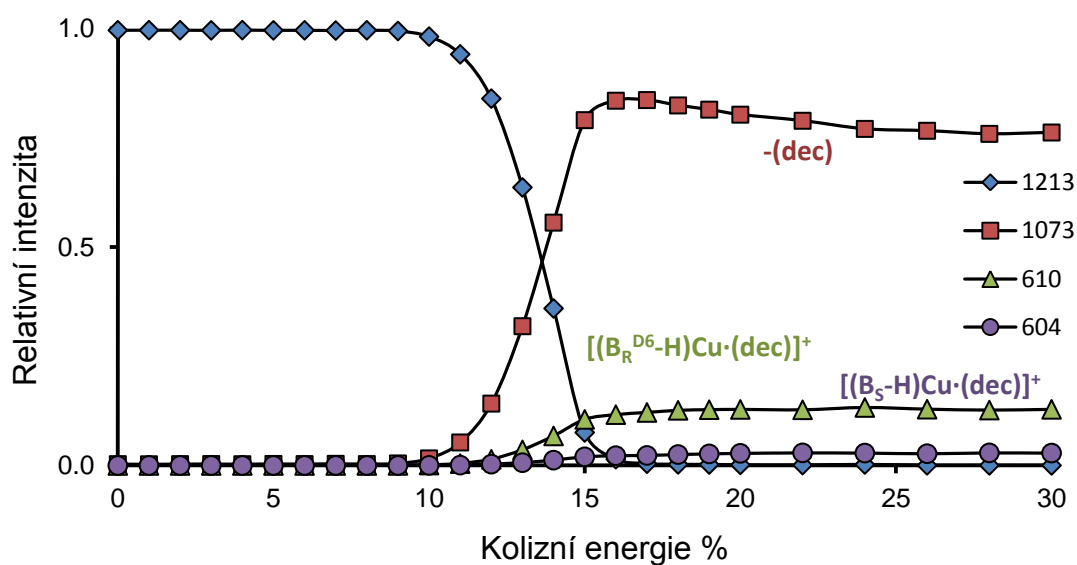
Obr. 3.13: Část ESI-MS spektra roztoku sloučenin (B_S) a (B_R^{D6}) s $[Cu(OH)I(dec)]$ v poměru 3:1 v acetonitrilu.

Při molárním poměru 3:1 složek (B_S) a (B_R^{D6}) s $[Cu(OH)I(dec)]$ ve směsi vidím změnu ve spektru směrem k preferenci heterochirálního komplexu $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610). To můžeme vysvětlit vznikem silně chirálně preferovaného klastru $[Cu_2(dec)_2(B_S-H)(B_S-H_2)]^+$ (m/z 1207), což můžeme zřetelně pozorovat na zvětšené části spektra (Obr. 3.14). Můžeme si povšimnout, že klaster se dvěma molekulami (B_R^{D6}) (m/z 1219) téměř úplně chybí, což dokazuje vysokou chirální prefenci pro tvorbu klastrů s (B_S). Provedla jsem CID experimenty heterochirálního klastru $[Cu_2(dec)_2(B_S-H)(B_R^{D6}-H_2)]^+$ (m/z 1213) při různých kolizních energiích (Obr. 3.15). Nejvíce zastoupenou fragmentací je ztráta [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu] (m/z 140), což vede k tvorbě klastru $[Cu_2(dec)(B_S-H)(B_R^{D6}-H_2)]^+$ (m/z 1073). Druhý fragmentační kanál vede k tvorbě $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610), čímž může být vyvětlen nárůst intenzity signálu klastru $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610) ve zdrojovém spektru. Navázání (B_S) ve vyšších klastrech a preferenční vznik $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ při fragmentacích vyšších klastrů během procesu elektrospreje vede ke zdánlivé změně chirálního efektu při tvorbě komplexů $[(B_S-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 604) a $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610). Selektivní vznik

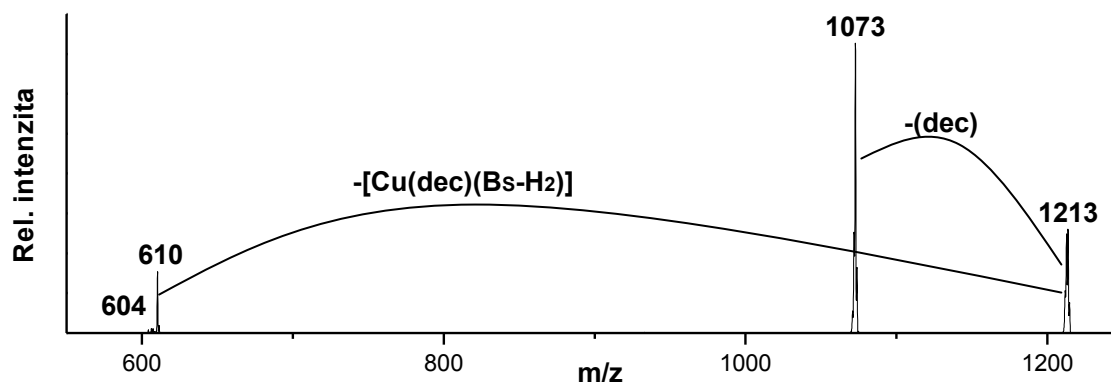
$[(B_R^{D6}-H)Cu\cdot(dec)]^+$ (m/z 610) při fragmentaci komplexu $[Cu_2(dec)_2(B_S-H)(B_R^{D6}-H_2)]^+$ (m/z 1213) je také dobře vidět na vybraném CID spektru (Obr. 3.16).



Obr. 3.14: Zvětšená část ESI-MS spektra roztoku sloučenin (B_S) a (B_R^{D6}) s $[Cu(OH)I(dec)]$ v poměru 3:1 v acetonitrilu.



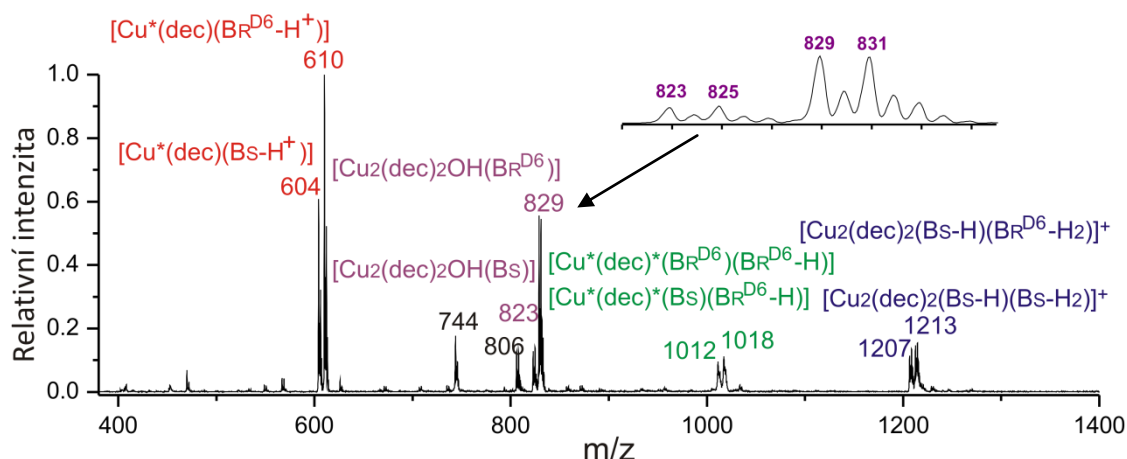
Obr. 3.15: Graf závislosti relativní intenzity iontu $[Cu_2(dec)_2(B_S-H)(B_R^{D6}-H_2)]^+$ (m/z 1213) a příslušných fragmentů na kolizní energii.



Obr. 3.16: Fragmentace klastru $[\text{Cu}_2(\text{dec})_2(\text{B}_\text{S}-\text{H})(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6}-\text{H}_2)]^+$ (m/z 1213) při kolizní energii 14 %.

Obrovská chirální preference tvorby klastru $[(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6}-\text{H})\text{Cu}(\text{dec})]^+$ (m/z 610) je vidět na spektru (Obr. 3.16), já jsem ji určila z poměru klastru $[(\text{B}_\text{S}-\text{H})\text{Cu}(\text{dec})]^+$ (m/z 604) a $[(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6}-\text{H})\text{Cu}(\text{dec})]^+$ (m/z 610) při kolizní energii 20 %, kdy už nebyl přítomný klastr $[\text{Cu}_2(\text{dec})_2(\text{B}_\text{S}-\text{H})(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6}-\text{H}_2)]^+$ (m/z 1213) jako 1:4,62.

A nakonec jsem zkoumala roztok se stejnou molární koncentrací všech látek v roztoku. Při molární koncentraci 1:1 všech látek v roztoku acetonitrilu se výrazně změnila chirální preference tvorby studovaných klastrů (Obr. 3.17).



Obr. 3.17: Část ESI-MS spektra roztoku sloučenin (B_S) a $(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6})$ s $\text{Cu}(\text{OH})\text{I}(\text{dec})$ v poměru 1:1 v acetonitrilu.

Ve spektru již nejsou přítomné dimery ani trimery (B_S) a (B_R^{D6}) se sodíkem, všechny jsou vázány při nadbytku katalyzátoru v komplexech s mědí. Výrazně se změnila zdánlivá chirální preference u tvorby klastru $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610), u ostatních probíraných komplexů také převládá vazba s (B_R^{D6}). Vysvětlení je stejné jako v předchozím případě. Zatímco kladně nabitě komplexu s (B_R^{D6}) se tvoří fragmentací vyšších klastrů při procesu elektrosprejové ionizace, komplexu s (B_S) se naopak při fragmentaci odštěpují jako neutrální molekuly, a tím ze zdrojového spektra mizí. Tento proces vede ke zdánlivé silně preferenční tvorbě heterochirálních klastrů $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610). Vedle toho také vidíme silně populované komplexu $[(Cu_2(dec)_2OH(B_S-2H)]$ (m/z 823) a $[(Cu_2(dec)_2OH(B_R^{D6}-2H)]$ (m/z 829) se dvěma atomy mědi, které však byly přítomné pouze při této molární koncentraci mědi v roztoku. Opět převládá tvorba heterochirálního komplexu s $[(Cu_2(dec)_2OH(B_R^{D6}-2H)]$ (m/z 829).

V našem experimentu jsme pozorovali komplexu katalyzátoru s produktem reakce. Cílem práce mělo být posouzení chirální preference při tvorbě mononukleárního komplexu $[(B_S-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 604) a $[(B_R^{D6}-H)Cu \cdot (dec)]^+$ (m/z 610) (mechanismus reakce je ukázán na (Obr. 2.1, str. 18)) a binukleárního komplexu $[(Cu_2(dec)_2OH(B_S-2H)]$ (m/z 823) a $[(Cu_2(dec)_2OH(B_R^{D6}-2H)]$ (m/z 829) se dvěma atomy mědi (mechanismus reakce je ukázán na (Obr. 2.1, str. 18)).

Ačkoliv se ze spekter jeví, že u obou komplexů je chirální preference v souladu s výsledky syntézy, moje měření ukázalo, že tvorba komplexů je dynamický proces a velmi záleží na molární koncentraci analyzovaného roztoku.

4. ZÁVĚR

Studovali jsme chirální preference při tvorbě komplexů [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] s katalyzátorem [(S,S)-1,5-diaza-*cis*-dekalinem]Cu(OH)I pomocí umělého racemátu metodou elektrosprejové ionizace. Syntézou byl připraven izotopicky značený [(R)-(-)-di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylát], jenž byl o šest atomových jednotek těžší než S-izomer této sloučeniny, díky tomu jsme byli schopni rozeznat, který izomer je vázán ve studovaném komplexu.

Pozorovali jsme velké chirální efekty u dimerních i trimerních komplexů [(S)-(-)-dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] a [(R)-(-)-di(D₃-methyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] se sodíkovým kationtem, následně jsem provedla jejich výpočet. Celkový chirální efekt tvorby dimerních komplexů byl $K_{\text{CHIRAL}}=1,34\pm0,06$ R.S.D a trimerních komplexů $K_{\text{CHIRAL}}=2,38\pm0,22$ R.S.D.

Při studiu chirálních efektů tvorby komplexů [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] s katalyzátorem [(S,S)-1,5-diaza-*cis*-dekalinem]Cu(OH)I jsme opět pozorovali velké chirální efekty, ale prokázala jsem, že velmi závisí na molární koncentraci [dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] a [(S,S)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu]Cu(OH)I v roztoku.

Jasný chirální efekt byl vidět u komplexu $[\text{Cu}_2(\text{dec})_2(\text{B}_\text{S}-\text{H})(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6}-2\text{H})]^+$ (*m/z* 1213), který se selektivně rozpadal na kladně nabitý $[(\text{B}_\text{R}^{\text{D}_6}-\text{H})\text{Cu}\cdot(\text{dec})]^+$ (*m/z* 610) a neutrálně odštěpující se komplex $[\text{Cu}(\text{dec})(\text{B}_\text{S}-2\text{H})]$ (*m/z* 603). Tento efekt zřejmě ovlivňuje výsledky zdrojových spekter.

Odpovědi na vytčené cíle diplomové práce jsou tudíž následující. Pomocí hmotnostní spektrometrie jako analytické metody jsme schopni sledovat preferenci tvoření homochirálních ((S,S) a (R,R)) a heterochirálních (S,R) diastereoisomerů v roztoku. Fragmentace těchto diastereoisomerů jsou však v rámci experimentální chyby shodné tzn. nemůžeme je při fragmentacích od sebe odlišit - viz (Obr. 3.1 a 3.2).

Ačkoliv jsou mé výsledky zdánlivě shodné s enantioselektivitou reakce M. Kozłowski, prokázala jsem velkou závislost poměrů molárních koncentrací

[dimethyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylátu] a katalyzátoru [(*S,S*)-1,5-diaza-*cis*-dekalinu]Cu(OH)I v roztoku, což může výsledky značně ovlivňovat.

Obecným závěrem mé práce je, že studium zdrojových spekter umělých racemátů pouze při jednom složení roztoku je bezpředmětné a měla by být vždy studována koncentrační závislost složek v roztoku.

5 LITERATURA

1. **Gal, Joseph.** When Did Louis Pasteur Present His Memoir on the Discovery of Molecular Chirality to the Academie Des Sciences? Analysis of a Discrepancy. *CHIRALITY* 20 . 1072-1084, 2008.
2. **Pavel Kukula, Libor Červený.** Modifikované niklové katalyzátory a enantioselektivní hydrogenace. *Chem.Listy* 93 . 500-508, 1999.
3. **Helena Zahradníčková, Petr Hartvich, Ivan Holoubek.** Historie a význam chirálních analýz aminokyselin v biologických matricích a v životním prostředí. *Chem.Listy* 99 . 703-710, 2005.
4. **McMurry, John.** Organická chemie. *Vysoká škola chemicko-technologická v Praze*. Praha 2007.
5. **Aboul-Enein, Imran Ali and Hassan Y.** Chiral Pollutants: Distribution, Toxicity and Analysis by Chromatography and Capillary. *John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 0-470-86780-9*. 2004.
6. **Guo, Hao-Jie Lu and Yin-Long.** Hao-Jie LEvaluation of Chiral Recognition Characteristics of Metal and Proton Complexes of di-o-Benzoyl-Tartaric Acid Dibutyl Ester and L-Tryptophan in the Gas Phase. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 14 . 571–580, 2003.
7. **Speranza, Maurizio.** Enantioselectivity in gas-phase ion–molecule reactions. *International Journal of Mass Spectrometry* 232. 277–317, 2004.
8. **Karel Lemr, Václav Ranc, Petr Fryčák, Petr Benář a Juraj Ševčík.** Chiral analysis by mass spectrometry using the kinetic method in flow systems. *J. Mass Spectrom.* 41. 499–506, 2006.
9. **Simona Srkalová, Květa Kalíková, Eva Tesařová.** Výskyt a význam enantiomerů v potravinách. *Chem.Listy* 102 . 480-486, 2008.
10. **Tucker, G. T. a Lennard, M. S.** Enantiomer Specific Pharmacokinetics. *Pharmacology & Therapeutics*. 45 (3) . 309-329, 1990.
11. **Smith, Silas W.** Chiral Toxicology: It's the Same Thing. . . Only Different. *Toxicological Sciences* 110(1) . 4-30, 2009.
12. **Lien Ai Nguyena, Hua Heb, Chuong Pham-Huyc.** Chiral Drugs. An Overview. *International Journal of Biomedical Science* 2 (2) . 85-100, 2006.
13. **Jan Nedvěd, Marián Hajdúch, Karel Lemr, Vladimír Havlíček.** Hmotnostní spektrometrie v nádorové diagnostice. *Chem. Listy* 105, 356-360, . 2011.
14. **Avvaru Praveen Kumar, Dongri Jin and Yong-III Lee.** Recent Development on Spectroscopic Methods for Chiral Analysis of Enantiomeric Compounds. *Applied Spectroscopy Reviews* 44 . 267-316, 2009.

15. **Anas El-Aneed, Aljandro Cohen and Joseph Banoub.** Mass Spectrometry, Review of the Basics: Electrospray, MALDI, and Commonly Used Mass Analyzers. *Applied Spectroscopy Reviews* 44 . 210–230, 2009.
16. **Červinka, Otakar.** Chiralita a pojmy s ní související. *Chem. Listy* 93 . 294 - 305, 1999.
17. **Cepanec, Ivica.** *Synthesis of biaryls.* 2004.
18. **Jan Demel, Jiří Čejka, Petr Štěpnička.** Palladiové nanočástice v katalýze spojovacích reakcí. *Chem. Listy* 103 . 145–153, 2009.
19. **Joël Doussot, Alain Guy and Clotilde Ferroud.** Selective synthesis of 1,1-binaphthalene derivatives by oxidative coupling with TiCl₄. *Tetrahedron Letters* 41. 2545–2547, 2000.
20. **Mizuki Tada, Norimichi Kojima, Yasuo Izumi, Toshiaki Taniike and Yasuhiro Iwasawa.** Chiral Self-Dimerization of Vanadium Complexes on a SiO₂ Surface for Asymmetric Catalytic Coupling of 2-Naphthol: Structure, Performance, and Mechanism. *J. Phys. Chem. B* 109. 9905–9916, 2005.
21. **Vishal B. Sharma, Suman L. Jain and Bir Sain.** Methyltrioxorhenium-catalyzed aerobic oxidative coupling of 2-naphthols to binaphthols. *Tetrahedron Letters* 44 . 2655–2656, 2003.
22. **Martin Smrčina, Jana Poláková, Štěpán Vyskočil, Pavel Kočovský.** Synthesis of enantiomerically pure binaphthyl derivatives. Mechanism of the enantioselective, oxidative coupling of naphthols and designing a catalytic cycle. *J. Org. Chem.* 58 (17). 4534–4538, 1993.
23. **Alison E. Wendlandt, Alison M. Suess, and Shannon S. Stahl.** Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative C-H Functionalizations: Trends and Mechanistic Insights. *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 . 11062 – 11087, 2011.
24. **Štícha, M.** Úvod do hmotnostní spektrometrie. (*prezentace k přednášce Analytická hmotnostní spektrometrie*). *Katedra organické chemie, PŘF UK v Praze.*
25. **Hoffmann E., Stroobant V.** Mass Spectrometry: Principles and Applications. *John Wiley & Sons, Ltd.* 2007.
26. **Ekman, R.** Mass Spectrometry: Instrumentation, Interpretation and Applications. *John Wiley & Sons, Ltd.* 2009.
27. **Xiaolin Li, J. Brian Hewgley, Carol A. Mulrooney, Jaemoon Yang, and Marisa C. Kozlowski.** Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling Reactions Catalyzed by 1,5-Diazadecalin Metal Complexes: Efficient Formation of Chiral Functionalized BINOL Derivatives. *J. Org. Chem.* 68 (14). 5500–5511, 2003.
28. **Jana Roithová, Petr Milko.** Naphthol Coupling Monitored by Infrared Spectroscopy in the Gas Phase. *J. Am. Chem. Soc.* 132, . 281–288, 2010.

29. **Jana Roithová, Detlef Schröder.** Gas-Phase Study on the C-C Coupling of Naphthol Catalyzed by $\text{CuI}^\circ\text{TMEDA}$: Evidence for the Key Role of Binuclear Clusters. *Chem. Eur. J.* **14**. 2180-2188, 2008.
30. **Prof. Ing. Jiří Svoboda, Csc. a kolektiv.** Organická chemie I. *VŠCHT Praha*. 2005.
31. **J. Brian Hewgley, Shannon S. Stahl, Marisa C. Kozlowski.** Mechanistic Study of Asymmetric Oxidative Biaryl Coupling: Evidence for Self-Processing of the Copper Catalyst to Achieve Control of Oxidase vs Oxygenase Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **130** (37) . 12232-12233, 2008.
32. **Wynberg, Ben Feringa and Hans.** Biomimetic Asymmetric Oxidative Coupling of Phenols. *Bioorganic Chemistry* **7** . 397–408, 1978.
33. **Der-Ren Hwang, Cheu-Pyeng Chen and Biing-Jiun Uang.** Aerobic catalytic oxidative coupling of 2-naphthols and phenols by $\text{VO}(\text{acac})_2$. *Chem. Commun.* . 1207-1208, 1999.
34. **Jomy K. Joseph, Suman L. Jain, Bir Sain.** $\text{V}_2\text{O}_5\text{--O}_2$ as a simple and efficient protocol for the oxidative coupling of 2-naphthols to binaphthols under mild reaction conditions. *Catalysis Communications* **7** (3) . 184-186, 2006.
35. **Kuiling Ding, Yang Wang, Lijun Zhang, Yangjie Wu.** A novel two-phase oxidative coupling of 2-naphthols suspended in aqueous Fe^{3+} solutions. *Tetrahedron* **52** (3) . 1005-1010, 1996.
36. **Lukáš Bartek, Petr Klusoň, Libor Červený.** Pokroky asymetrické katalýzy v oblasti enantioselektivních hydrogenací. *Chem. Listy* **98**. 157-167, 2004.
37. **Martin Hovorka, Jana Günterová, Jiří Závada.** Highly selective oxidative cross-coupling of substituted 2-naphthols: A convenient approach to unsymmetrical 1,1'-binaphthalene-2,2'-diols. *Tetrahedron Letters* **31** (3). 413-416, 1990.
38. **Masahiro Noji, Makoto Nakajima, Kenji Koga.** A new catalytic system for aerobic oxidative coupling of 2-naphthol derivatives by the use of CuCl -amine complex: A practical synthesis of binaphthol derivatives. *Tetrahedron Letters* **35** (43) . 7983–7984, 1994.
39. **M. Lakshmi Kantam, B. Kavita, F. Figueras.** Oxidative coupling of 2-naphthols catalysed by clays-supported iron catalysts. *Catalysis Letters* **51** (1-2). 113-115, 1998.
40. **Pavel Kočovský, Štěpán Vyskočil, Ivana Císařová a další.** Palladium(II) Complexes of 2-Dimethylamino-2'-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl (MAP) with Unique P, Co -Coordination and Their Catalytic Activity in Allylic Substitution, Hartwig–Buchwald Amination, and Suzuki Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **121** (33). 7714–7715, 1999.
41. **Chen, Peter.** Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry in High-Throughput Screening of Homogeneous Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **42** . 2832 – 2847, 2003.
42. **Štěpán Vyskočil, Martin Smrčina, Miroslav Lorenc, Pavel Kočovský.** On the 'Novel two-phase oxidative cross-coupling of the two-component molecular crystal of 2-naphthol and 2-naphthylamine'. *Chem. Commun.* . 585-586, 1998.

43. **S, Wong C.** Environmental Fate Processes and Biochemical Transformations of Chiral Emerging Organic Pollutants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 386 (3) . 544-558, 2006.
44. **Guo, Hao-Jie Lu and Yin-Long.** Evaluation of Chiral Recognition Characteristics of Metal and Proton Complexes of di-o-Benzoyl-Tartaric Acid Dibutyl Ester and L-Tryptophan in the Gas Phase. *J. Am. Soc. Mass Spectrometry* 14. 571-580, 2003.